

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Возможности применения
перампанела в лечении
фармакорезистентных
форм эпилепсии у детей*

*Оценка осведомленности
об эпилепсии среди студентов
и определение уровня
стигматизации эпилепсии*

*Моторная и сенсорная алалия:
сложности диагностики*

*Расстройство из спектра
оптиконевромиелита
в детском возрасте*

*Синдром Шиммельпеннинга–
Фейерштейна–Мимса*

ТОМ 12

№

4

2 0 1 7



<http://rjdn.abvpress.ru>

«Русский журнал детской неврологии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2008 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI. В марте 2017 г. принято решение о включении журнала в БД Scopus.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Петрухин Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, действительный член Международной ассоциации детских неврологов, Европейской академии эпипсии (EUREPA), Королевского медицинского общества Великобритании (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мухин Константин Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель Клиники Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, действительный член и эксперт EUREPA (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Пылаева Ольга Анатольевна, невролог, эпилептолог, ассистент руководителя Клиники Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 12
№ 4
2 0 1 7

Учредители:
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: rjcn@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять ответственному секретарю О.А. Пылаевой
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Координатор по связям с общественностью, журналист
Е.К. Моисеева
Редактор А.В. Лукина

Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (926) 469-29-89,
+7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-22926 от 12 января 2006 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Русский журнал детской неврологии» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

Русский журнал детской неврологии.
2017. Том 12. № 4. 1—76.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 88083

Отпечатано в типографии ООО «Тверской печатный двор»

Тираж 2000 экз.

www.rjcn.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиханов Алихан Амуллаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (Москва, Россия)

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный невролог Южного федерального округа, член научного совета по неврологии РАН и Минздрава России, заведующий кафедрой нервных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России (Астрахань, Россия)

Белоусова Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Власов Павел Николаевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Гузева Валентина Ивановна, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии естественных наук (РАЕН), главный детский невролог РФ, заведующая кафедрой нервных болезней ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Зыков Валерий Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России (Москва, Россия)

Кравцов Юрий Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., заведующий отделением психоневрологии с центром реабилитации детей с двигательными нарушениями ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Маслова Ольга Ивановна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (Москва, Россия)

Прусаков Владимир Федорович, д.м.н., профессор, главный внештатный детский невролог Минздрава Республики Татарстан, заведующий кафедрой детской неврологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России (Казань, Россия)

Рудакова Ирина Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», врач высшей категории, заслуженный работник здравоохранения Московской области (Москва, Россия)

Холин Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Евтушенко Станислав Константинович, д.м.н., профессор, член Американской академии церебрального паралича, детский невролог, эпилептолог, клинический нейроиммунолог, заведующий кафедрой детской неврологии факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Донецк, Украина)

Калинина Лариса Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карлов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Котов Сергей Викторович, д.м.н., профессор, главный невролог Московской области, руководитель отделения неврологии, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Федин Анатолий Иванович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, первый проректор — проректор по учебной работе и заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Драве Шарлотта, психиатр, эпилептолог, президент французской Лиги по борьбе с эпилепсией и член Комиссии по классификации различных видов эпилепсий Международной антиэпилептической лиги (Марсель, Франция)

Дюлак Оливье, профессор, нейроредиад, президент научного совета Французского фонда по исследованию эпилепсии (Париж, Франция)

Хольтхаузен Ханс, доктор медицины, профессор, член научно-экспертного совета Schön Klinik (отделения педиатрии, нейроредиад, эпилептологии) (Фохтеройд, Германия)

Клюгер Герхард, доктор медицины, профессор Зальцбургского Университета, старший консультант отделения нейроредиад и неврологической реабилитации центра эпилепсии для детей и подростков Schön Klinik (Фохтеройд, Германия)

"Russian journal of child neurology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2008, the journal was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

In March 2017, the decision was made to include the journal in the Scopus database.

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Petrukhin Andrey S., MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Full Member of the International Association of Child Neurologists, European Academy of Epilepsy (EUREPA), Royal Medical Society of Great Britain (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Mukhin Konstantin Yu., MD, PhD, Professor, Head of Clinic of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Full Member and Expert of the EUREPA (Moscow, Russia)

SECRETARY IN CHARGE

Pylayeva Olga A., Neurologist, Epileptologist, Assistant to the Head of Clinic of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2006

VOL. 12
№ 4
2017

Founders:
A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye
Shosse, Moscow, 115478
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to Secretary
in Charge O.A. Pylayeva
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Coordinator of public relations, journalist
E.K. Moiseeva
Editor A.V. Lukina

Proofreader M.A. Androsova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

Subscription & Distribution Service:
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
R.A. Kuznetsov, +7 (926) 469-29-89,
+7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

*The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,
Information Technologies and Mass
Media (ФИИ No. ФС 77-22926 dated
12 January 2006).*

**If materials are reprinted
in whole or in part, reference must
necessarily be made to the journal
"Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.**

ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii.
2017. Volume 12. №4. 1–76.

© PH "ABV-Press", 2017

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Tverskoy Pechatny Dvor

2,000 copies

www.rjcn.ru

EDITORIAL BOARD

Alikhanov Alikhan A., MD, PhD, Professor, Head of Department of Radiologic Diagnostics of the Russian Pediatric Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Belopasov Vladimir V., MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education Astrakhan State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Member of the Scientific Board in Neurology of the Russian Academy of Sciences and Ministry of Health of Russia, Chief Neurologist of the Southern Federal District (Astrakhan, Russia)

Belousova Elena D., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epileptology and Psychoneurology Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vlasov Pavel N., MD, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Guzeva Valentina I., MD, PhD, Professor, Chief Child Neurologist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Zykov Valeriy P., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Childhood Neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kravtsov Yuri I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology of the Pediatric Faculty of Acad. E.A. Wagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Perm, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Head of the Department of Psychic Neurology with the Center for Rehabilitation of Children with Motor Disorders of the Health Care Institution Central Pediatric Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)

Maslova Olga I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychic and Emotional Relaxation, Cognitive Support, and Correction and Restoration Aid of the Research Institute of Preventive Pediatrics and Restorative Treatment of the Research Institution Scientific Center of Child Health (Moscow, Russia)

Prusakov Vladimir F., MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of child neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education "Kazan State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

Rudakova Irina G., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, High Level Certificate Physician, Honored Health Care Professional of Moscow Region (Moscow, Russia)

Kholin Alexey A., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Evtushenko Stanislav K., MD, PhD, Professor, Member of American Academy for Cerebral Palsy, Child Neurologist, Epileptologist, Clinical Neuroimmunologist, Head of the Department of Child Neurology of the Postgraduate Education Faculty of M. Gor'kiy Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)

Kalinina Larisa V., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Karlov Vladimir A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Therapeutic Faculty of the State Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Kotov Sergey V., MD, PhD, Professor, Chief Neurologist of the Moscow Region, Head of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Fedin Anatoliy I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, First Vice-Rector – Vice-Rector for academic work, and Head of the Department of Neurology of the Faculty of Post-Graduate Education of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Dravet Charlotte, Psychiatrist, Epileptologist, President of the French League Against Epilepsy and Member of the Committee for Classification of Various Types of Epilepsy of International League Against Epilepsy (Marseilles, France)

Dulac Oliver, Professor, Neuropediatrician, President of the Scientific Council of the French Foundation for Epilepsy Research (Paris, France)

Holthausen Hans, MD, Professor, Member Scientific Board of Schön Klinik (Pediatrician, Neuropediatrics, Epileptology) (Vogtareuth, Germany)

Kluger Gerhard, MD, Professor of University of Salzburg, senior consultant of Neuropediatrics and Neurological Rehabilitation of the Epilepsy Center for Children and Adolescents Schön Klinik (Vogtareuth, Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.Ю. Бобылова, К.Ю. Мухин*
Возможности применения перампанела в лечении фармакорезистентных форм эпилепсии у детей 7
- О.В. Беляев, Е.А. Жаркина, Т.И. Коновалова*
Оценка осведомленности об эпилепсии среди студентов Волгоградского государственного медицинского университета и определение уровня стигматизации эпилепсии 21

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- М.Ю. Бобылова, А.А. Капустина, Т.А. Браудо, М.О. Абрамов, Н.И. Клепиков, Е.В. Панфилова*
Моторная и сенсорная алалия: сложности диагностики 32

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- М.В. Бархатов, С.О. Фалалеева, Е.В. Шишкина, Ю.Е. Денисова,
Е.В. Борисова, А.И. Красицкий, Н.Ю. Макаревская*
Пароксизмальные нарушения у детей при заместительной терапии витамином В₁₂ 43
- А.С. Ольшанская, А.В. Дюжакова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Т.Н. Гузей*
Синдром Шиммельпеннинга—Фейерштейна—Мимса (описание клинического случая) 50
- А.С. Котов, Ю.В. Токарева, В.Н. Луцик, М.В. Пантелеева,
А.В. Шаталин, Е.В. Мухина, М.С. Бунак, О.М. Андрюхина*
Расстройство из спектра оптиконевромиелита в детском возрасте (клинический случай) 56
- Е.Ю. Скрипченко, А.А. Вильниц, В.Е. Карев, Н.В. Скрипченко, А.В. Суровцева,
Е.Н. Имянитов, Н.В. Марченко, М.А. Бухалко, Е.Н. Суспицын*
Трудности дифференциальной диагностики очагового поражения центральной нервной системы у детей (клинический случай) 63

КНИЖНОЕ ОБОЗРЕНИЕ

- А.А. Скоромец*
Рецензия на руководство для врачей Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзина, А.А. Вильница «Гнойные менингиты у детей» (2017) 74

ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ

- Тестовый контроль 76

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- M.Yu. Bobylova, K.Yu. Mukhin*
Perampanel in the treatment of drug-resistant epilepsy in children 7
- O.V. Belyaev, E.A. Zharkina, T.I. Kononova*
Assessment of awareness about epilepsy amongst students of the Volgograd State Medical University and estimation of epilepsy stigmatization 21

REVIEWS AND LECTURES

- M.Yu. Bobylova, A.A. Kapustina, T.A. Braudo, M.O. Abramov, N.I. Klepikov, E.V. Panfilova*
Motor and sensory alalia: diagnostic difficulties 32

CASE REPORTS

- M.V. Barkhatov, S.O. Falaleeva, E.V. Shishkina, Yu.E. Denisova, E.V. Borisova, A.I. Krasitskiy, N.Yu. Makarevskaya*
Paroxysmal disorders in children receiving substitution therapy with vitamin B₁₂ 43
- A.S. Ol'shanskaya, A.V. Dyuzhakova, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, T.N. Guzey*
Schimmelpenning–Feuerstein–Mims syndrome (a case report) 50
- A.S. Kotov, Yu.V. Tokareva, V.N. Lutsik, M.V. Panteleeva, A.V. Shatalin, E.V. Mukhina, M.S. Bunak, O.M. Andryukhina*
Neuromyelitis optica spectrum disorder in childhood (a case report) 56
- E.Yu. Skripchenko, A.A. Vilnits, V.E. Karev, N.V. Skripchenko, A.V. Surovzeva, E.N. Imyanitov, N.V. Marchenko, M.A. Buhalko, E.N. Suspitsin*
Differential diagnosis difficulties of focal central nervous system damage in children (a clinical case) 63

BOOK REVIEW

- A.A. Skoromets*
Review of the manual for doctors N.V. Skripchenko, Yu.V. Lobzin, A.A. Vil'nic "Purulent meningitis in children" (2017) 74

ADVANCED TRAINING

- Test Check. 76**

Возможности применения перампанела в лечении фармакорезистентных форм эпилепсии у детей

М.Ю. Бобылова, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Введение. Несмотря на широкие возможности современных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения фармакорезистентных форм эпилепсии у детей, остается значительная часть пациентов с устойчивой к лечению эпилепсией, у которых оперативное лечение невозможно и альтернативные методы лечения (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета) неэффективны. В этой группе пациентов сохраняет свою актуальность фармакотерапия с поиском новых эффективных антиэпилептических препаратов. В статье приведены собственные данные по эффективности и переносимости перампанела у детей с эпилепсией.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдение 55 детей в возрасте до 18 лет (33 мальчика, 22 девочки), получающих перампанел. Исследование выполнено без спонсорской поддержки на клинической базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в период 2015–2017 гг.

Результаты. Отмечены высокая эффективность перампанела в отношении генерализованных (миоклонических и тонических) приступов у детей и средняя степень эффективности в отношении фокальных моторных приступов; препарат был малоэффективен при атипичных абсансах и неэффективен в отношении атонических приступов. Перампанел в целом хорошо переносится пациентами. Среди нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, наиболее часто встречались сонливость и психическая вялость — отмена терапии проведена в 9 (16,4 %) случаях из 55. Реже отмечались такие нежелательные явления, как аггравация (4 %), психотический эпизод (2 %), идиосинкразия (2 %), которые также привели к отмене препарата. Транзиторные состояния — атаксия (21 %), снижение аппетита (13 %), расслабление мышц (24,5 %) — не потребовали отмены перампанела. Эффективность перампанела в нашем исследовании составила 60 %. В настоящее время 36,4 % пациентов продолжают прием перампанела. У 20,7 % пациентов с хорошим терапевтическим эффектом перампанел был отменен в связи с развитием нежелательных явлений. Отсутствие положительного эффекта и нежелательных явлений отмечено у 40 % пациентов.

Выводы. Необходимы дальнейшие исследования перампанела у детей в возрасте до 12 лет в связи с полученными данными об эффективности препарата в отношении эпилептических приступов при фармакорезистентных формах эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия у детей, антиэпилептический препарат, перампанел

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-7-20

PERAMPANEL IN THE TREATMENT OF DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN CHILDREN

M. Yu. Bobylova, K. Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia

Background. Despite the existing variety of available methods for the treatment of drug-resistant epilepsy in children, there are still many patients that are not suitable for surgical treatment and have no response to alternative therapeutic measures (vagus nerve stimulation and ketogenic diet). In these patients, the problem of searching for new antiepileptic drugs is particularly urgent. The article presents original data on the efficacy and tolerability of peramppanel in children with epilepsy.

Materials and methods. Our retrospective study included 55 children (33 males and 22 females) under the age of 18 that received peramppanel. This study was performed without external sponsor support at the Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy during 2015–2017.

Results. Peramppanel demonstrated high efficiency against generalized (myoclonic and tonic) seizures and moderate efficiency against focal motor seizures. The drug was significantly less effective in patients with atypical absence seizures and ineffective in children with atonic seizures. Peramppanel was generally well tolerated by the majority of patients. The most frequent adverse effects that required the drug to be withdrawn (9 out of 55 cases, 16.4 %) were psychic exhaustion and apathy. Less frequent side effects that lead to peramppanel cessation included aggravation (4 %), psychotic episode (2 %) and idiosyncrasy (2 %). Such transient states as ataxia (21 %), decreased appetite (13 %) and muscle relaxation (24.5 %) did not require peramppanel withdrawal. Our results suggest that the efficacy of peramppanel is 58.5 %. Currently, 37.8 % of patients continue receiving the drug, whereas in 20.7 % of children it was withdrawn due to adverse reactions, despite its high efficacy against seizures. In 41.5 % of patients, we observed neither positive effect nor adverse reactions.

Conclusions. Further studies on peramppanel in children under 12 years old are needed, since our results suggest its efficiency for drug-resistant epilepsy.

Key words: epilepsy, drug-resistant epilepsy in children, antiepileptic drug, peramppanel

Введение

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний у детей и подростков [6]. Несмотря на прогресс, достигнутый в лечении эпилепсии, 30–36 % случаев эпилепсии у детей являются фармакорезистентными [10]. Фармакорезистентную эпилепсию определяют как невозможность достижения стойкой ремиссии приступов при применении 2 хорошо переносимых и правильно выбранных антиэпилептических препаратов (АЭП) (в режиме моно- или политерапии). Патогенез формирования фармакорезистентности объясняется нарушением функционирования мишеней вольтажзависимых ионных каналов и рецепторов нейромедиаторов, а также белков-переносчиков АЭП в результате мутаций в генах данных белков либо структурных или воспалительных изменений [1]. Рефрактерные приступы у детей младшего возраста являются огромной проблемой, поскольку и сама по себе фармакорезистентная эпилепсия у ребенка-дошкольника, сопровождающаяся труднокурабельными приступами с выраженными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), и ее лечение с постоянным подбором АЭП приводят к формированию поведенческих и интеллектуальных нарушений или (чаще) усугубляют уже имеющиеся нарушения развития. Фармакорезистентная эпилепсия, как правило, развивается у детей либо с выраженными структурными дефектами головного мозга, либо с генетическими или хромосомными синдромами. По данным K. Aso и K. Watanabe (2000), в группе из 169 детей со структурными (криптогенными или симптоматическими фокальными) формами эпилепсии снижение интеллекта отмечалось у 56 %, двигательные нарушения — у 22 %, структурные изменения в головном мозге при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) — у 54 % пациентов [8].

Предикторы фармакорезистентности. По данным ретроспективных исследований, на вероятность развития рефрактерности указывают такие факторы, как симптоматическая фокальная эпилепсия, височная локализация эпилептического фокуса, характерные нарушения на ЭЭГ (высокий индекс эпилептиформной активности в фоновой записи, полиморфизм эпилептиформных изменений, наличие нескольких независимых очагов, очаговая эпилептиформная активность в сочетании с диффузной медленной активностью), несколько типов приступов, первоначальная высокая частота приступов, склонность к серийности и развитию эпилептического статуса, рецидив приступов, умственная отсталость или задержка развития в момент дебюта эпилепсии [15]. Возраст дебюта не является явным предиктором рефрактерности. Вопреки сложившемуся мнению, долгосрочные исследования не подтверждают развития обязательной рефрактерности при дебюте приступов на 1-м году жизни [14].

Фармакорезистентное течение нередко заставляет одновременно с подбором терапии пересматривать диагноз, искать причину резистентности. Следует помнить, что 20–30 % пациентов с не поддающимися лечению приступами имеют неправильно установленный диагноз [16]. К назначению неэффективного АЭП может привести неправильное классифицирование типа приступа, формы эпилепсии. Лечение может быть неэффективно из-за отсутствия комплаентности со стороны родителей пациента, неверно подобранной антиэпилептической терапии [4].

Диагностика причин фармакорезистентной эпилепсии включает этапы:

- тщательный сбор анамнеза;
- медикаментозный анамнез (оценка адекватности принимаемых препаратов и их доз);
- клинический осмотр с исследованием кожных покровов (на предмет выявления факоматов) и неврологического статуса (например, асимметрия тонуса и рефлексов может свидетельствовать о латерализации очага, семиотика приступов может соответствовать топическому неврологическому диагнозу);
- видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ), проводимый в специализированном эпилептологическом центре, позволяет выявить и локализовать эпилептический очаг;
- МРТ головного мозга (обзорный снимок, а при отсутствии изменений на нем — проведение МРТ с высоким разрешением по эпилептологической программе), так как пороки развития коры головного мозга, склероз гиппокампа могут быть причинами резистентности;
- лабораторные исследования крови, мочи, цереброспинальной жидкости для выявления нарушений метаболизма (большинство наследственных болезней обмена протекают с некурабельными приступами) и аутоиммунных процессов (лимбические энцефалиты, NMDA-энцефалиты, синдром Расмуссена);
- кариотипирование и хромосомный микроматричный анализ;
- анализ на наличие синдрома Мартина—Белл (данный синдром не диагностируется при проведении кариотипирования и хромосомного микроматричного анализа);
- секвенирование отдельных генов и экзона в целом [9].

Констатация факта рефрактерности эпилепсии у детей сложна и иногда занимает несколько лет, но в результате в ряде случаев становится возможным применение немедикаментозных методов лечения [2]. Фокальное начало приступа в ходе ВЭМ — показание к хирургическому обследованию, включающему поиск очага с помощью высокоразрешающей МРТ

по программе эпилептического сканирования, проведение магнитоэнцефалографии, однофотонной эмиссионной компьютерной и позитронно-эмиссионной томографии, Wada-теста.

Стимуляция блуждающего нерва представляет собой хроническую электростимуляцию левого блуждающего нерва с помощью имплантируемого стимулятора. Точный механизм действия неизвестен. Работающий стимулятор блуждающего нерва усиливает кровоток в мозжечке, таламусе, коре большого мозга, значительно повышает выработку тормозных нейромедиаторов (гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин), подавляет глутаматергическое возбуждение, а также вызывает десинхронизацию ЭЭГ, повышая активирующие влияния ретикулярной формации, тем самым подавляя корковую эпилептиформную активность. Имплантируемый стимулятор обычно хорошо переносится. Побочные эффекты включают хриплый голос, покашливание, диспноэ, парестезии. Стимулятор редко полностью избавляет от приступов, но может уменьшить их частоту. Максимальный эффект стимуляции блуждающего нерва наступает через 1–2 года. При катamnестическом наблюдении частота приступов снижается примерно на 50 % [18].

Кетогенная диета (модифицированная диета Аткинса) основана на повышенном потреблении жиров в сочетании с понижением потребления углеводов и белков. При кетогенной диете частота приступов снижается более чем на 50 % через 3–6 мес лечения. В сравнении со стимуляцией блуждающего нерва кетогенная диета работает быстрее: обычно улучшение заметно уже через 2–4 нед. Одновременно улучшается поведение и психическое развитие. Эффект кетогенной диеты сохраняется и после возвращения пациента к обычному рациону. Наиболее выраженный эффект диеты отмечен при атипичных абсансах, миоклонических и атонических приступах; по данным С.О. Айвазяна (2016), количественное снижение приступов этого типа отмечалось у 74 % пациентов, а полное купирование — у 8 % [1].

Несмотря на возможности применения немедикаментозных методов лечения эпилепсии, остается значительная часть пациентов, у которых оперативное лечение невозможно и альтернативные методы лечения (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета) неэффективны. В этой группе пациентов сохраняет свою актуальность фармакотерапия с поиском новых эффективных АЭП. В настоящее время появились новейшие АЭП с принципиально новым механизмом действия и меньшим числом побочных эффектов. Одним из новейших АЭП является перампанел (файкомпа), зарегистрированный в Российской Федерации в 2013 г. Показание к применению перампанела — дополнительная терапия у пациентов в возрасте от 12 лет и старше с фокальными и генерализованными

приступами [17]. Механизм антиэпилептического действия перампанела — высокоселективное неконкурентное ингибирование AMPA-рецепторов глутамата (основного возбуждающего нейромедиатора центральной нервной системы), расположенных в постсинаптических мембранах нейронов на уровне неокортекса и гиппокампа [11, 17]. Благодаря высокоселективному механизму действия перампанел обладает ограниченным числом нежелательных явлений, которых можно избежать путем увеличения времени титрации или снижения дозы [3].

Представляем результаты исследования эффективности и переносимости перампанела у детей с фармакорезистентной эпилепсией, проведенного на клинической базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в период 2015–2017 гг.

Целью исследования явилось изучение анамнестических, клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных и генетических особенностей пациентов детского и подросткового возраста с фармакорезистентными формами эпилепсии, эффективности и переносимости перампанела в данной группе пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены 55 пациентов детского и подросткового возраста, обратившихся в Институт детской неврологии им. Святителя Луки в связи с некурабельностью эпилептических приступов. Все пациенты были обследованы клинически неврологом, проведены ВЭМ с включением сна, МРТ-исследование, консультация детского психиатра, консультация генетика с выполнением кариотипирования и необходимых генетических исследований. Перампанел (файкомпа) назначали по результатам обследования в качестве дополнительной терапии. Во всех случаях родители пациентов были информированы о том, что перампанел (файкомпа) зарегистрирован в России для применения у пациентов в возрасте с 12 лет, и давали информированное согласие на прием препарата, учитывая тяжесть течения эпилепсии, некурабельность приступов при применении других АЭП и невозможность применения альтернативных немедикаментозных методов лечения.

Результаты

Перампанел был назначен 65 пациентам в возрасте до 18 лет с фармакорезистентным течением эпилепсии. По разным причинам 10 пациентов выбыли из дальнейшего наблюдения. Таким образом, исследование включило 55 пациентов (33 мальчика и 22 девочки) в возрасте от 2 до 18 лет. Регионы их проживания: Москва (18 пациентов), Московская область (12), Красноярский край (4), Курск (2), Калининград

Таблица 1. Диагнозы пациентов, включенных в исследование (n = 55)

Table 1. Diagnoses of patients included in the study (n = 55)

Диагноз Diagnosis	Число пациентов Number of patients
Синдром Веста, симптоматический. Последствие перинатальной гипоксии и асфиксии (инфантильные спазмы с дебютом в возрасте 3–8 мес), фармакорезистентное течение West syndrome (symptomatic). Consequence of perinatal hypoxia and asphyxia (infantile spasms with onset at 3–8 months), drug resistance	16
Синдром Веста, симптоматический. Последствие внутрижелудочкового кровоизлияния; окклюзионная гидроцефалия, шунтированная West syndrome (symptomatic). Consequence of intraventricular hemorrhage; shunted occlusive hydrocephalus	10
Хромосомные и генетические заболевания, подтвержденные Chromosomal and genetic disorders (confirmed)	14
Вероятно, генетические формы эпилепсии, сопровождающиеся множественными аномалиями развития и лейкопатией (вероятно, пероксисомные/митохондриальные заболевания) Genetic forms of epilepsy (suspected) accompanied by multiple developmental disorders and leukopathy (probable peroxisome/mitochondrial disorders)	2
Последствие герпетического менингоэнцефалита, кистозно-глиозная трансформация головного мозга Consequence of herpetic meningoencephalitis, cystic glial transformation of the brain	3
Последствие острого нарушения мозгового кровообращения Consequence of acute stroke	1
Последствие черепно-мозговой травмы Consequence of traumatic brain injury	1
Симптоматическая фокальная эпилепсия, фокальная кортикальная дисплазия лобно-височной области Symptomatic focal epilepsy, focal cortical dysplasia of the frontotemporal area	2
Симптоматическая фокальная эпилепсия, фокальная кортикальная дисплазия теменно-затылочной области Symptomatic focal epilepsy, focal cortical dysplasia of the parietooccipital area	4
Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна Epilepsy with electric status epileptic during slow sleep	2

(2 пациента), Тамбов, Тверь, Владимир, Челябинск, Новокузнецк, Татарстан, Башкирия, Мурманск, Нижний Новгород, Владивосток, Тула, Рязань, Брянск, Сочи, Томск — по 1 пациенту. Установленные диагнозы включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

Неврологический статус. При исследовании функции черепных нервов у 9 пациентов отмечено косоглазие, у 5 — нистагм, у 25 — псевдобульбарный синдром, при этом 9 из них получали энтеральное питание через назогастральный зонд. В двигательной сфере отмечены повышение мышечного тонуса по спастическому типу (22 пациента), диффузная мышечная гипотония — синдром «вялого ребенка» (14 пациентов), дистонические атаки (5 пациентов), гиперкинезы по типу хореоатетоза и баллизма (4 пациента), атаксия (10 пациентов). У 23 пациентов отмечены двигательные стереотипии в виде потирания рук, периодического облизывания рук,

хлопанья в ладоши, потряхивания кистями. Подчеркнем, что результаты исследования неврологического статуса были в норме у 17 пациентов.

Психическое развитие оценивали с помощью теста Векслера (вербального и невербального вариантов). Лишь у 3 пациентов уровень психического развития соответствовал нижней границе возрастной нормы. Эти дети обучались по программе массовой школы на дому (с учетом продолжающихся эпилептических приступов). Полное отсутствие моторных, речевых и психоэмоциональных навыков отмечено у 22 пациентов. Умственная отсталость средней и средне-тяжелой степени диагностирована у 25 пациентов, расстройство аутистического спектра — у 11. У 5 пациентов отмечены задержка психоречевого развития и гипердинамический синдром.

Отдельно оценивали речь: в 3 случаях речевое развитие соответствовало норме, скудная аграмматичная речь со словарным запасом в пределах

Таблица 2. Семиология приступов у пациентов, включенных в исследование (n = 55)

Table 2. Semiology of epileptic seizures in study participants (n = 55)

Тип приступов Type of seizures	Число пациентов Number of patients
Генерализованные: Generalized:	
тонические tonic	20
миоклонические myoclonic	15
атонические atonic	4
тонико-клонические tonic-clonic	15
Фокальные: Focal:	
фокальные моторные (фарингооральные или гемиклонические) focal motor (pharyngooral or hemiclonic)	22
окуломоторные oculomotor	5
версивные versive	5
атипичные абсансы atypical absence seizures	6
Эпилептический статус генерализованных тонико-клонических приступов Status epilepticus of generalized tonic-clonic seizures	5

100 слов отмечена у 7 пациентов. У 37 пациентов экспрессивная речь полностью отсутствовала, они не понимали обращенную речь и не выполняли инструкции. У 8 пациентов речь не была сформирована, но присутствовали лепет и дифференцированные эмоциональные реакции (например, дети различали своих и чужих, радовались при обращении к ним, фиксировали взгляд на лице взрослого, реагировали на окружающее).

Характеристика приступов. Семиология приступов представлена в табл. 2.

Частота приступов варьировала от 1 раза в неделю до 1000 раз (тонические спазмы и атипичные абсансы) в сутки (табл. 3). В исследовании преобладали пациенты, у которых отмечалось несколько десятков приступов в сутки.

Провоцирующие факторы: у 5 пациентов приступы провоцировались лихорадкой, у 3 приступы возникали при пробуждении и фотостимуляции.

Изменения на ЭЭГ. На ЭЭГ преобладали региональные изменения, реже выявлялась билатеральная синхронизация, а также генерализованные паттерны (пик-полипик-волновая эпилептиформная активность) (табл. 4).

Таблица 3. Частота эпилептических приступов у пациентов, включенных в исследование (n = 55)

Table 3. Frequency of epileptic seizures in study participants (n = 55)

Частота приступов Frequency of seizures	Число пациентов Number of patients
1 раз в неделю Once a week	5
1–10 раз в день 1–10 times a day	10
10–20 в день 10–20 times a day	9
30–500 раз в день 30–500 times a day	20
1000 и более раз в день Over 1000 times a day	11

Данные МРТ головного мозга представлены в табл. 5. Следует отметить, что случаи эпилепсии, развившейся в результате перинатального поражения головного мозга гипоксически-ишемического генеза, соответствовали на МРТ перивентрикулярной лейкомаляции и корково-подкорковой атрофии, как локальной, так и диффузной (суммарно 27 случаев), а перинатальное поражение головного мозга, осложнившееся кровоизлиянием, — кистозной трансформации и гидроцефалии (суммарно 17 случаев). Таким образом, эпилепсия, фармакорезистентная в результате перинатальных факторов, составила 44 случая из 55, т.е. подавляющее большинство. Все случаи нормальной картины МРТ соответствовали генетическим нарушениям. В ряде случаев имелось сочетание нескольких типов структурных изменений.

Медикаментозный анамнез включал применение от 4 до 11 АЭП (рис. 1).

Перампанел назначали в качестве дополнительного препарата: у 2 пациентов — 4-м препаратом, у 32 — 3-м препаратом, у 19 — 2-м препаратом (производилась замена предыдущего дополнительного препарата). Терапевтическая доза перампанела варьировала от 2 до 12 мг/сут в зависимости от переносимости и клинического эффекта (рис. 2).

Максимальная продолжительность терапии перампанелом в процессе катamnестического наблюдения составила 2 года 8 мес, минимальная — 1 мес (в этом случае препарат был отменен в связи с выраженными побочными эффектами в виде сонливости).

Эффективность. Эффективность перампанела (рис. 3) оценивали стандартным методом — по уменьшению частоты приступов (сокращение приступов на 25 % — незначительное улучшение, на 50–75 % — улучшение, на 75 % и более — значительное улучшение).

Таблица 4. Изменения на электроэнцефалограмме у пациентов, включенных в исследование (n = 55)

Table 4. Changes in the electroencephalogram in patients included in the study (n = 55)

Вид эпилептиформной активности Type of epileptiform activity	Число пациентов Number of patients
Региональная эпилептиформная активность: Regional epileptiform activity:	
лобно-височная frontotemporal	22
теменно-затылочная parietooccipital	16
Мультирегиональная эпилептиформная активность Multiregional epileptiform activity	26
Билатерально-синхронная эпилептиформная активность с диффузным распространением Bilateral synchronous epileptiform activity with a diffuse spreading	13
Полипик-волновые разряды Polyspike-and-wave discharges	6
Паттерн «вспышка—подавление» Burst—suppression pattern	5
Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, электрический эпилептический статус медленного сна Benign epileptiform discharges of childhood, electric status epileptic during slow sleep	6
Периодическое региональное замедление Regional periodic slowing	10

Таблица 5. Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов, включенных в исследование (n = 55)

Table 5. Findings of magnetic resonance imaging of the brain in study participants (n = 55)

Картина на магнитно-резонансной томограмме Findings of magnetic resonance imaging	Число пациентов Number of patients
Структурных изменений не выявлено No structural changes have been detected	13
Корково-подкорковая атрофия (диффузная и локальная) Cortical-subcortical atrophy (diffuse and local)	22
Кистозная трансформация головного мозга Cystic transformation of the brain	11
Многоуровневая гидроцефалия Multiloculated hydrocephalus	6
Перивентрикулярная лейкомаляция Periventricular leukomalacia	5
Гиппокампальный склероз Hippocampal sclerosis	2
Локальный глиоз Local gliosis	2
Туберы Tubers	2
Лиссэнцефалия Lissencephaly	2
Фокальная кортикальная дисплазия Focal cortical dysplasia	1

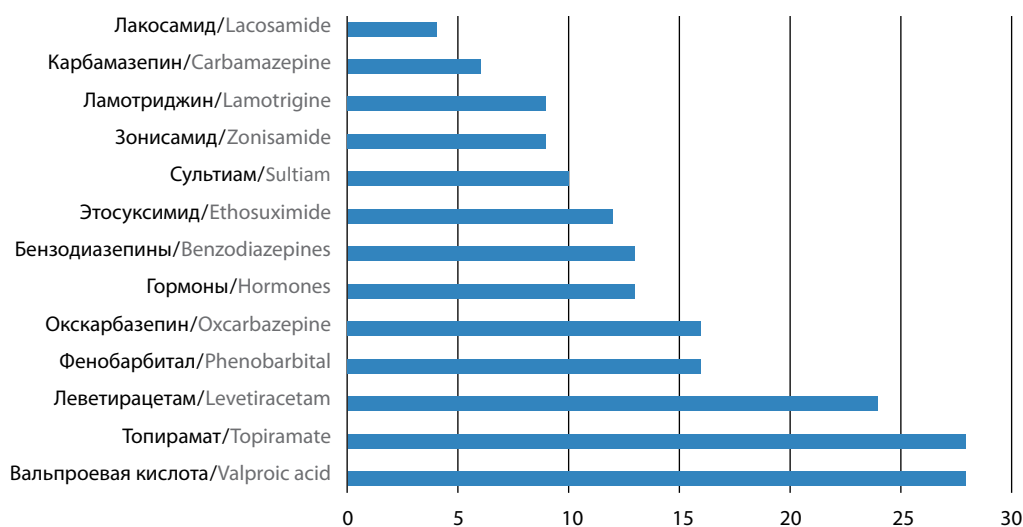


Рис. 1. Антиэпилептические препараты, получаемые пациентами, включенными в исследование
Fig. 1. Antiepileptic drugs administered to study participants

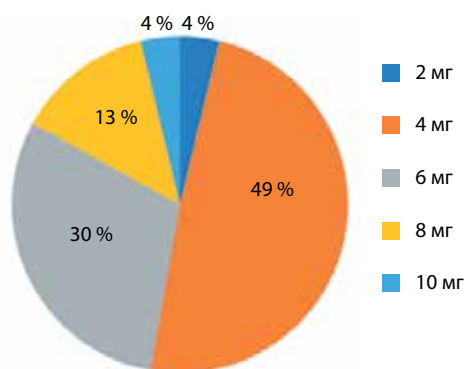


Рис. 2. Максимальные терапевтические дозы перампанела, применявшиеся у включенных в исследование пациентов
Fig. 2. Maximum therapeutic doses of perampanel used in study participants

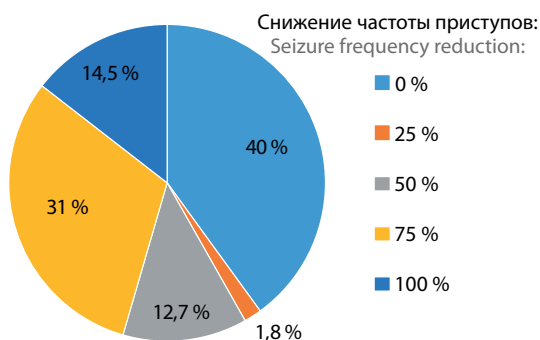


Рис. 3. Эффективность перампанела у включенных в исследование пациентов
Fig. 3. Efficiency of perampanel in study participants

ние). Не отмечено терапевтического эффекта при приеме перампанела у 22 (40 %) пациентов, в остальных 33 (60 %) случаях перампанел снизил частоту приступов: на 25 % — у 1 (1,8 %) пациента, на 50 % — у 7

(12,7 %), на 75 % — у 17 (31 %), и полностью купировал приступы у 8 (14,5 %) пациентов.

При анализе эффективности препарата в зависимости от типа приступов (табл. 6) было выявлено, что наиболее чувствительны к перампанелу генерализованные приступы; максимальный эффект отмечен в отношении тонических и миоклонических приступов. Средняя эффективность перампанела выявлена при фокальных моторных приступах и атипичных абсансах. Перампанел был неэффективен в отношении атонических приступов во всех наблюдаемых нами случаях. Интересно отметить, что после назначения перампанела у пациентов, имевших в анамнезе эпилептический статус, он больше не повторялся, а у 2 пациентов с фебрильно-провоцируемыми приступами на фоне перампанела при повышении температуры провокации приступов не отмечалось.

Подробнее рассмотрим случаи моногенных эпилептических энцефалопатий (табл. 7), поскольку в этих случаях можно проанализировать действие перампанела при известном механизме эпилептогенеза. На фоне приема перампанела достигнута ремиссия в отношении ведущего типа приступов (случаи 1–6). Генерализованные приступы купировались на фоне терапии перампанелом у мальчика 4 лет и девочки 2 лет с ранней младенческой эпилептической энцефалопатией II типа (мутация гена *CDKL5*), а также у мальчика 16 лет и девочки 12 лет с синдромом Драве, причем при обоих заболеваниях были купированы именно генерализованные приступы, но сохранились атипичные абсансы у мальчика с верифицированной мутацией *CDKL5* и фебрильные фокальные моторные приступы у обоих детей с синдромом Драве. Тем не менее прием перампанела улучшил качество жизни семей

Таблица 6. Эффективность перампанела в зависимости от типа приступов

Table 6. Efficiency of perampanel depending on the type of seizures

Тип приступов Type of seizures	Число пациентов Number of patients	Число пациентов с полученным терапевтическим ответом на перампанел (эффективность, %) Number of patients achieved a therapeutic response to perampanel (efficiency, %)
Генерализованные: Generalized:		
тонические tonic	20	14 (70,0)
миоклонические myoclonic	15	9 (60,0)
атонические atonic	4	0 (0)
тонико-клонические tonic-clonic	13	5 (38,5)
Фокальные: Focal:		
фокальные моторные (фарингооральные или гемиклонические) focal motor (pharyngooral or hemiclonic)	20	9 (45,0)
окуломоторные oculomotor	5	1 (20,0)
версивные versive	5	2 (40,0)
атипичные абсансы atypical absence seizures	6	2 (33,0)
Фебрильные Febrile	5	2 (40,0)
Эпилептический статус Status epilepticus	5	5 (100)

этих пациентов. У мальчика 2 лет с эпилептической энцефалопатией, ассоциированной с мутацией гена *PNKP*, на фоне приема перампанела были полностью купированы генерализованные приступы, но сохранялись частые (до 20 раз в день) фокальные моторные приступы. Однако у всех 5 пациентов (случаи 1–4, 6) на фоне приема перампанела больше не отмечалось развития эпилептического статуса (до начала терапии перампанелом в анамнезе у каждого из перечисленных пациентов зарегистрировано несколько эпизодов эпилептического статуса, купировавшихся в отделении реанимации и интенсивной терапии тиопенталовым наркозом). Высокая эффективность перампанела в отношении билатеральных тонико-клонических приступов отмечена у пациента с мутацией гена *GABRB3*, кодирующего белок ГАМК-рецептора (случай 9). У пациентки с синдромом Ангельмана (случай 10) на фоне приема перампанела отмечено значительное урежение фокальных моторных приступов, достигнута ремиссия билатеральных тонико-клонических приступов и на 50 % снизилась частота атипичных абсансов.

Если обратить внимание на функции генов, то продукт *CDKL5* является модификатором продукта *MeCP2*,

который, в свою очередь, является внутриклеточным белком, отвечающим за активность образования межнейронных связей аксонов. Иными словами, из продукта гена *CDKL5* не строятся рецепторы клетки. Более того, этот белок максимально экспрессирован только во время синаптогенеза. Таким образом, сыграв свою тератогенную роль в виде недоразвития арборизации у детей старше 1 года, сам продукт *CDKL5* не влияет на ионные каналы. Совершенно иной механизм эпилептогенеза при синдроме Драве: мутантный ген *SCN1A* постоянно (пожизненно) влияет на поток натрия и работу калиево-натриевых каналов нейронов. Гены семейства *GABRB* отвечают за функционирование важнейших тормозящих связей — ГАМКергических.

Перампанел оказался полностью неэффективен в отношении эпилепсии при туберозном склерозе (случаи 7 и 8). Здесь уместно заметить, что в обоих случаях попытка ввести перампанел вместо вигабатрина проводилась по просьбе родителей в связи с труднодоступностью последнего препарата на территории Российской Федерации. У обеих девочек (8 и 6 лет) с туберозным склерозом на фоне применения вигабатрина отмечались редкие фокальные моторные (перед

Таблица 7. Эффективность перампанела у пациентов с верифицированной генетической эпилепсией

Table 7. Efficiency of perampanel in patients with verified genetic predisposition to epilepsy

Пациент Patient	Пол Gender	Генетический триггер эпилепсии Genetic trigger for epilepsy	Типы приступов, полностью купированные перампанелом Seizures, completely stopped by perampanel	Типы приступов, сохраняющиеся несмотря на лечение (уменьшение частоты, %) Seizures that were not stopped by perampanel (frequency reduction, %)
1	Муж Male	<i>CDKL5</i>	Тонические, миоклонические Tonic, myoclonic	Атипичные абсансы (50) Atypical absences (50)
2	Жен Female	<i>CDKL5</i>	Миоклонические Myoclonic	—
3	Муж Male	<i>SCN1A</i>	Фокальные моторные Focal motor	Фебрильные Febrile
4	Жен Female	<i>SCN1A</i>	Фокальные моторные Focal motor	Фебрильные Febrile
5	Жен Female	<i>CACNA1</i>	Миоклонические Myoclonic	—
6	Муж Male	<i>PNKP</i>	Тонические, миоклонические Tonic, myoclonic	Фокальные моторные Focal motor
7	Жен Female	<i>TS</i>	—	Фокальные моторные, тонические, атипичные абсансы Focal motor, tonic, and atypical absences
8	Жен Female	<i>TS</i>	—	Фокальные моторные, тонические, атипичные абсансы Focal motor, tonic, and atypical absences
9	Муж Male	<i>GABRB3</i>	Билатеральные тонико-клонические Bilateral tonic-clonic	Атипичные абсансы (50) Atypical absences (50)
10	Жен Female	<i>GABRB2, GABRB3</i> (синдром Ангель- мана) (Angelman syndrome)	Билатеральные тонико- клонические Bilateral tonic-clonic	Атипичные абсансы (25) Atypical absences (25)
11	Муж Male	<i>KCNMA1</i>	Агgravация приступов Aggravation of seizures	Фокальные моторные Focal motor

пробуждением) и ночные тонические приступы, а также ежедневные атипичные абсансы. Замену терапии проводили в 2 этапа: сначала вводили перампанел, а затем постепенно отменяли вигабатрин. На 1-м этапе при введении перампанела никаких изменений, в том числе нежелательных явлений, не наблюдалось. На 2-м этапе по мере снижения дозы вигабатрина отмечалось увеличение частоты фокальных моторных и тонических приступов, которые стали почти ежедневными. Поэтому далее прием вигабатрина был восстановлен в прежней дозе, а перампанел — отменен. Данное наблюдение показывает не столько неэффективность перампанела, сколько эффективность вигабатрина, являющегося «золотым стандартом» фармакотерапии при туберозном склерозе.

Представляет интерес случай пациента 11, у которого возникла агgravация приступов, —

мальчика 7 лет с фенотипом умственной отсталости средней степени, отсутствием вербальной коммуникации и недостаточной сформированностью навыков самообслуживания. У этого пациента была диагностирована эпилептическая энцефалопатия вследствие мутации гена *KCNMA1*, кодирующего калиевые каналы. До введения перампанела фарингооральные приступы, возникающие вскоре после засыпания, наблюдались с частотой 1 раз в месяц, на фоне приема перампанела приступы участились до 1 раза в неделю. Не исключено, что механизм действия перампанела каким-то образом связан с потоками ионов калия или калиевыми каналами.

В качестве клинического примера эффективности перампанела при хромосомной патологии представим историю болезни пациентки 13 лет с диагнозом

«синдром Ангельмана, симптоматическая мультифокальная эпилепсия».

Из анамнеза: ребенок от 1-й физиологически протекавшей беременности, 1-х срочных родов. Единственный ребенок в семье; наследственность не отягощена. Моторные навыки формировались по возрастным нормам. Начала самостоятельно ходить в 11 мес, с этого возраста и до настоящего времени сохраняется атактическая походка. Психоречевое развитие с задержкой. Отдельные слова начала произносить в возрасте 2,5 года.

Эпилептические приступы дебютировали в возрасте 5 мес. Отмечались версивные приступы вправо и гемиклонические правосторонние приступы, эпизодически с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП); частота — до 1–2 приступов в неделю. Назначен карбамазепин. Частота приступов значительно уменьшилась, однако появились пароксизмы в виде «замирания» длительностью до 30 с. Добавлен вальпроат с начальным 50 % эффектом; в течение последующего года вальпроат утратил эффективность. В 1,5 года появились приступы с альтернирующими гемиконвульсиями, участились БТКП. В дальнейшем получала вальпроат в комбинации с топираматом (временный положительный эффект), вальпроат в комбинации с левитирацетамом (резкая аггравация всех типов приступов) и ламотриджином (аггравация БТКП). С 7 лет участились «замирания» (преимущественно в утреннее время), выражавшиеся в остановке деятельности, гипомимии, легком наклоне туловища и головы, слюнотечении, отсутствии реакции на внешние стимулы (атипичные абсансы). В дальнейшем в течение ряда лет получала комбинацию депакина хроно в дозе 47 мг/кг/сут и этосуксимида в дозе 33 мг/кг/сут. Частота БТКП составляла 1–2 раза в неделю, абсансы возникали каждое утро и днем после сна.

В неврологическом статусе: парезы отсутствуют. Диффузная мышечная гипотония. Походка атактическая. Словарный запас — около 20 слов. Инструкции понимает частично, выполняет избирательно, с большим трудом, после многократного повторения. Характерное «счастливое», «улыбающееся» выражение лица. Масса тела — 30 кг.

МРТ: умеренная кортикальная атрофия. ВЭМ с включением сна: замедление основной активности фона, частые длительные пробеги высокоамплитудной дельта-активности с включением спайков, биокципитально, с преобладанием слева, с нарастанием во сне. Интериктально изолированно в левой лобной области регистрируется редкая пик-волновая активность.

В связи с характерным фенотипом, резистентными эпилептическими приступами и специфическими изменениями на ЭЭГ пациентка направлена на молекулярно-генетическую диагностику. Обнаружена мутация *de novo* в локусе 15q11 — верифицирован синдром Ангельмана.

В возрасте 12 лет принято решение о добавлении к вальпроату и этосуксимида перампанела, начиная с дозы 2 мг/сут на ночь с увеличением на 2 мг каждые 2 нед. Конечная доза — 8 мг/сут однократно на ночь. Добавление перампанела после выхода на полную дозу немедленно оказало эффект на частоту эпилептических приступов и результаты ВЭМ: в течение 4 последующих месяцев констатировалось полное отсутствие фокальных моторных приступов и БТКП, частота атипичных абсансов уменьшилась более чем на 75 %. Следует отметить, что практически в течение всей жизни пациентки не было периодов отсутствия фокальных приступов в течение 4 мес. ВЭМ с включением сна продемонстрировал полное блокирование фокуса эпилептиформной активности в левой лобной области и значительное уменьшение индекса патологической биокципитальной активности. Спустя 4 мес терапии перампанелом фокальные моторные приступы возобновились. В настоящее время пациентка продолжает получать перампанел, общая продолжительность терапии — 16 мес. Частота фокальных моторных приступов составляет 1–2 раза в месяц, БТКП стойко отсутствуют, уменьшилась частота атипичных абсансов. Побочные эффекты терапии не отмечены.

Нежелательные эффекты перампанела, наблюдавшиеся в нашем исследовании, подробно представлены в табл. 8.

Причины отмены перампанела представлены на рис. 4. Учитывая высокую частоту приступов у включенных в исследование пациентов, при отсутствии эффекта в течение 3 мес препарат признавали неэффективным и отменяли. Подобная картина полного отсутствия эффекта от приема перампанела наблюдалась у 22 пациентов. Следует отметить, что доза перампанела повышалась до 8 мг/сут, но при этом ни в одном случае среди 22 пациентов без положительного эффекта не отмечено и побочных эффектов. Лишь у 4 пациентов в начале повышения дозы отмечалась небольшая сонливость, которая регрессировала по мере дальнейшего приема перампанела.

Другие причины отмены включали случаи, когда на низких дозах препарата эффекта в отношении приступов не отмечалось, а при повышении дозы приступы купировались, но развивалась резкая сонливость (8 случаев). Тяжелая сонливость с развитием сопора, дисфагии, диспноэ, приведшая к немедленной отмене перампанела и потребовавшая госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, отмечена в 1 случае — у пациентки с мутацией *CDKL5*. В 2 случаях родители пациентов были вынуждены отменить препарат в связи с его высокой стоимостью.

В настоящее время 20 (36,4 %) пациентов продолжают прием перампанела.

Таблица 8. Нежелательные эффекты перампанела, отмеченные у пациентов

Table 8. Adverse effect of perampanel in study participants

Нежелательный эффект Adverse effect	Число пациентов Number of patients	Примечания Comment	Результат Outcome
Сонливость Drowsiness	10	Желаемый побочный эффект, так как ранее дети мало спали, были возбуждены, гиперактивны. На фоне приема перампанела улучшился сон, дети стали усидчивее, внимательнее, появилась возможность введения развивающих занятий Drowsiness was a desirable adverse effect, because these children used to be hyperactive and agitated, slept very little. The use of perampanel improved their assiduity and attentiveness, allowed developing lessons, and normalized sleep	Продолжают прием перампанела Continue treatment with perampanel
	8	Транзиторная сонливость, проходящая через 5–10 дней приема или при снижении дозы (как правило, с 6 до 4 мг) Transient drowsiness, eliminated during 5–10 days after starting perampanel or after dosage reduction (usually, from 6 to 4 mg)	Продолжают прием перампанела Continue treatment with perampanel
	2	Выраженная сонливость: дети спали ночью и днем. Во всех случаях приступы были купированы, однако из-за резкой сонливости препарат отменен по просьбе родителей, но с их сожалением: «Очень хороший препарат в отношении приступов, но ребенок все время спит. Лучше приступы у активного ребенка, чем постоянный сон» Pronounced drowsiness during the day and night. In all patients, seizures were stopped; however, the drug was ceased due to severe drowsiness upon parents' request. Parents stressed that the drug was "very good in terms of the seizures, but it made the child sleep all the time". They declared that they would rather have an active child with seizures than constantly sleeping child	Отмена перампанела Withdrawal of perampanel
	3	Выраженная постоянная (ночная и дневная) сонливость, не проходящая со временем Permanent and pronounced drowsiness (during the day and night), which does not disappear over time	Отмена перампанела Withdrawal of perampanel
	1	Выраженная сонливость, появление слабости мышц глотки, дисфагия, диспноэ. Проведена немедленная отмена перампанела и дезинтоксикация в отделении реанимации и интенсивной терапии. Восстановление функции глотания и самостоятельного дыхания через 48 ч после отмены перампанела Pronounced drowsiness, weakness of the pharyngeal muscles, dysphagia, and dyspnoea. Perampanel was immediately ceased; patients underwent detoxification in the intensive care unit. Swallowing function and spontaneous breathing were restored within 48 hours after perampanel cessation	Отмена перампанела Withdrawal of perampanel
Вялость, безынициативность Apathy, passivity	8	Нормализация состояния после снижения дозы Normalization after a dosage reduction	Продолжают прием перампанела Continue treatment with perampanel
	7	Снижение дозы не помогло Dosage reduction was ineffective	Отмена перампанела Withdrawal of perampanel
Мышечная гипотония Muscle hypotonia	17	Во всех случаях эффект расценен как положительный, так как уменьшилась исходная спастика In all patients, the effect was considered positive, because perampanel reduced initial spasticity	Продолжают прием перампанела 13 пациентов Continue treatment with perampanel (13 patients)
Атаксия Ataxia	7	В большинстве случаев уменьшилась по мере привыкания. Изолированная атаксия (без сонливости) ни в одном случае не послужила причиной отмены препарата In most of the patients, it steadily decreased. None of the patients stopped perampanel due to ataxia alone (without drowsiness)	Продолжают прием перампанела Continue treatment with perampanel
Отказ от еды Refusal to eat	11	Нормализация аппетита по мере привыкания. В дальнейшем отмечено умеренное снижение аппетита Steady normalization of appetite with subsequent moderate reduction of it	Продолжают прием перампанела Continue receiving perampanel

Окончание таблицы 8

End of the table 8

Нежелательный эффект Adverse effect	Число пациентов Number of patients	Примечания Comment	Результат Outcome
Агgravация приступов Aggravation of seizures	2	—	Отмена перампанела Withdrawal of perampanel
Возбуждение, появление навязчивых мыслей и высказываний Excitation, obsessive thoughts and sayings	1	Отмечались у девушки-подростка, которая до дебюта эпилепсии в 16 лет наблюдалась психиатром с диагнозом «расстройство аутистического спектра, шизотипическое расстройство». Эффект купирован добавлением антипсихотика (по назначению психиатра) The effect was detected in a 16-year-old girl, which was earlier (prior to epilepsy onset) under the supervision of a psychiatrist due to an autism spectrum disorder and schizotypal disorder. The adverse effect was eliminated by a antipsychotic (prescribed by a psychiatrist)	Отмена перампанела Withdrawal of perampanel

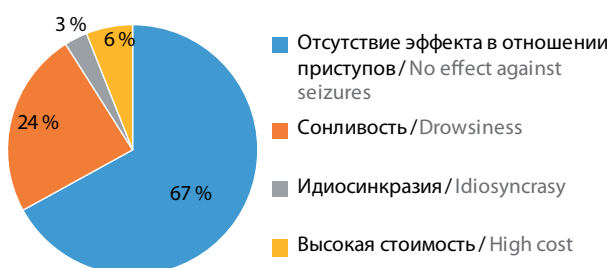


Рис. 4. Причины отмены перампанела у включенных в исследование пациентов

Fig. 4. Reasons for perampanel withdrawal among study participants

Обсуждение

На момент написания данной статьи опубликовано несколько исследований, касающихся эффективности перампанела у детей [11, 19], в том числе исследований российских авторов [5, 7].

Мультицентровое ретроспективное неспонсируемое исследование коллектива авторов из Австрии, Германии и Дании включало 58 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст — 10,5 года) с фармакорезистентным течением эпилепсии. В исследуемую группу вошли пациенты со следующими формами эпилепсии: симптоматическая фокальная эпилепсия (36 случаев), генерализованная эпилепсия (12 случаев), синдром Леннокса—Гасто (5 случаев), синдром Веста (3 случая), синдром Драве (2 случая). Уменьшение приступов на 50 % и более через 3 мес после начала приема перампанела отмечено у 18 (31 %) пациентов, полный контроль над приступами достигнут у 5 (9 %) пациентов, агgravация приступов отмечена в 5 (9 %) случаях. Из побочных эффектов отмечали возбуждение (16 случаев) и нарушение поведения (14 случаев) [12].

Второе мультицентровое исследование проведено в Италии. Обследованы 62 пациента (53 % мальчиков) в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст — 14,2 года), включая 8 детей до 12 лет. Критерии включения пациентов в исследование: возраст до 18 лет, фармакорезистентное течение эпилепсии, продолжительность непрерывного приема перампанела — 5 мес. Критерии исключения: идиопатические генерализованные формы эпилепсии, отмена перампанела в течение первых 4 нед приема. Средний возраст дебюта эпилепсии составил 3,4 года, средняя длительность заболевания — 10 (1–16) лет. Отмечалось от 2 приступов в месяц до нескольких приступов в день. Симптоматическая фокальная эпилепсия верифицирована в 62,9 % случаев. Среднее число ранее применяемых АЭП — 7. Средняя доза перампанела — 7 (2–12) мг/сут. Положительный эффект перампанела отмечен в 50 % случаев. Приступы купированы у 5 % пациентов, уменьшение частоты приступов на 75 % и более отмечено у 16 % пациентов. Агgravация имела место в 9,7 % случаев. Нежелательные явления описаны у 19 (30,6 %) пациентов и привели к отмене перампанела в 4 (6,5 %) случаях. Частые нежелательные явления включали поведенческие нарушения (возбуждение, агрессивность), сонливость, вялость [13].

Выводы

Проведенное нами исследование позволяет сделать следующие выводы:

- перампанел высокоэффективен в отношении генерализованных (миоклонических и тонических) приступов у детей и в средней степени эффективен в отношении фокальных моторных приступов и атипичных абсансов;

- перампанел неэффективен в отношении атонических приступов;
- перампанел в целом хорошо переносится пациентами. Отмена перампанела по причине нежелательных явлений (сонливость + психическая вялость) проведена в 9 (16,4 %) случаях из 55. Кроме этого, отмечались такие нежелательные явления, как аггравация (4 %), психотический эпизод (2 %), идиосинкразия (2 %), которые также привели к отмене. Транзиторные состояния — атаксия (21 %), снижение аппетита (13 %), расслабление мышц (24,5 %) — не потребовали отмены препарата;
- эффективность перампанела в нашем исследовании составила 60 %. В настоящее время

продолжают прием перампанела 36,4 % пациентов. У 20,7 % пациентов с хорошим терапевтическим эффектом перампанел был отменен в связи с развитием нежелательных явлений;

- отсутствие положительного эффекта и нежелательных явлений отмечено у 40 % пациентов.

Таким образом, антиэpileптический препарат перампанел достаточно безопасен и эффективен для пациентов детского возраста. Необходимы дальнейшие исследования перампанела у детей в возрасте до 12 лет в связи с полученными данными об эффективности препарата в отношении эpileптических приступов при фармакорезистентных формах эpileпсии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айвазян С.О., Ширияев Ю.С. Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эpileпсией, доступные в Российской Федерации. Эpileпсия и пароксизмальные состояния 2016;8(1):22–8. [Ayvazyan S.O., Shiryayev Yu.S. Treatment of drug-resistant epilepsy: methods, currently available in Russia. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2016;8(1):22–8. (In Russ.)].
2. Белоусова Е.Д. Генетика эpileпсии: зачем и как обследовать детей с эpileпсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014;6(suppl 1):4–8. [Belousova E.D. Genetics of epilepsy: why should we examine children with epilepsy and how to do it. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2014;6(suppl 1):4–8. (In Russ.)].
3. Жидкова И.А. Управление нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема перампанела. Эpileпсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):13–4. [Zhidkova I.A. Management of adverse events in patients receiving perampanel. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2014; (special issue):13–4. (In Russ.)].
4. Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность. В кн.: Эpileпсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Медицина, 2010. С. 667–676. [Karlov V.A. Drug resistance and tolerance. In: Epilepsy in children and adult women and men: a guideline for physicians. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 667–676. (In Russ.)].
5. Карлов В.А., Беляев О.В., Власов П.Н. и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2016;(suppl 1): 11–7. [Karlov V.A., Belyaev O.V., Vlasov P.N. et al. Russian experience of perampanel use in routine clinical practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2016;(suppl 1):11–7. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эpileптические синдромы. Диагностика и лечение. М.: Системные решения, 2014. 376 с. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnosis and treatment. Moscow: Sistemnye resheniya, 2014. 376 p. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела в лечении эpileпсии: обзор литературы и описание клинического случая. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2):52–62. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Use of perampanel in the treatment of epilepsy: a review of literature and a case report. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):52–62. (In Russ.)].
8. Aso K., Watanabe K. Limitations in the medical treatment of cryptogenic or symptomatic localization-related epilepsies of childhood onset. Epilepsia 2000;41 (suppl 9):18–20. PMID: 11156503.
9. Berg A.T. Defining intractable epilepsy. Adv Neurol 2006;97:5–10. PMID: 16383109.
10. Berg A.T., Shinnar S., Levy S.R. et al. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. Neurology 2001;56(11):1445–52. PMID: 11402099.
11. Besag F.M., Patsalos P.N. Clinical efficacy of perampanel for partial-onset and primary generalized tonic-clonic seizures. Neuropsychiatr Dis Treat 2016;12:1215–20. DOI: 10.2147/NDT.S83842.
12. Biró A., Stephani U., Tarallo T. et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. Neuropediatrics 2015;46(2):110–6. DOI: 10.1055/s-0035-1546276.

13. De Liso P., Vigeveno F., Specchio N. et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies — an Italian observational multicenter study. *Epilepsy Res* 2016;127:93–100. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2016.08.021.
14. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the Ad Hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2009;51(6):1069–77. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
15. Kwong K.L., Sung W.Y., Wong S.N., So K.T. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatric Neurol* 2003;29(1):46–52. PMID: 13679121.
16. Paolicchi J.M. The spectrum of non-epileptic events in children. *Epilepsia* 2002;43(suppl 3):60–4. PMID: 12060007.
17. Rohrer A., Brigo F., Höfler J. et al. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(10):1403–11. DOI: 10.1080/14656566.2016.1195810.
18. Sherman E.M.S., Connolly M.B., Slick D.J. et al. Quality of life and seizure outcome after vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 2008;23(9):991–8. DOI: 10.1177/0883073808315417.
19. Singh K., Shah Y.D., Luciano D. et al. Safety and efficacy of perampanel in children and adults with various epilepsy syndromes: a single-center postmarketing study. *Epilepsy Behav* 2016;61(11):41–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.05.007.

Оценка осведомленности об эпилепсии среди студентов Волгоградского государственного медицинского университета и определение уровня стигматизации эпилепсии

О.В. Беляев, Е.А. Жаркина, Т.И. Коновалова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

Медицинский центр неврологии, диагностики и лечения эпилепсии «ЭпиЦентр»; Россия, 400131 Волгоград, ул. Донецкая, 14

Контакты: Олег Валерьевич Беляев epileptic-center@mail.ru

Введение. На сегодняшний день эпилепсия остается одним из заболеваний с наиболее высоким уровнем стигматизации, и больные до сих пор сталкиваются с проблемами при получении образования, трудоустройстве, социальном функционировании и создании семьи. Уменьшение стигматизации будет способствовать повышению социализации пациентов с эпилепсией, а следовательно, и улучшению качества их жизни.

Цель исследования — оценка уровня осведомленности об эпилепсии среди студентов младших и старших курсов Волгоградского государственного медицинского университета (ВолГМУ) и определение уровня стигматизации эпилепсии.

Материалы и методы. Нами был разработан опросник, состоящий из 12 вопросов. В анонимном опросе участвовали 508 студентов лечебного и педиатрического факультетов ВолГМУ. Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе Microsoft Excel.

Выводы. Несмотря на повышение осведомленности об эпилепсии и оказании первой медицинской помощи данной категории пациентов, у студентов старших курсов ВолГМУ сохраняются многие ошибочные социальные стереотипы по отношению к больным эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, стигматизация, качество жизни

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-21-31

ASSESSMENT OF AWARENESS ABOUT EPILEPSY AMONGST STUDENTS OF THE VOLGOGRAD STATE MEDICAL UNIVERSITY AND ESTIMATION OF EPILEPSY STIGMATIZATION

O.V. Belyaev, E.A. Zharkina, T.I. Kononova

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshykh Boytsov Square, Volgograd 400131, Russia;

Medical Center of Neurology, Diagnosis and Treatment of Epilepsy "EpiCenter"; 14 Donskaya St., Volgograd 400131, Russia

Background. Epilepsy remains one of the most stigmatized diseases; patients still experience multiple problems with education, employment, social functioning and family creation. Reducing the stigma will help to increase socialization of epileptic patients, hence, improving their quality of life.

Objective: to assess the degree of awareness about epilepsy amongst junior and senior students of the Volgograd State Medical University (VolSMU) and to estimate the level of stigmatization of epilepsy.

Materials and methods. For the purpose of the study, we developed a questionnaire containing 12 questions. A total of 508 students of medical and pediatric faculties of the VolSMU participated in the anonymous survey. Statistical data analysis was performed using Microsoft Excel.

Conclusions. Despite the increasing awareness about epilepsy and first aid for this category of patients, senior students of the VolSMU still have erroneous social stereotypes about patients with epilepsy.

Key words: epilepsy, stigmatization, quality of life

Введение

Эпилепсия — социально значимое заболевание нервной системы, в 70 % случаев поддающееся контролю [7]. Известно, что каждый 146-й человек в мире страдает эпилепсией [2, 8].

В историческом плане отношение к больным эпилепсией постоянно менялось. На протяжении столетий эта болезнь считалась проклятием,

и люди, страдающие эпилепсией, становились изгоями. В Средние века установилось мнение, что эпилепсия, подобно инфекциям, является заразной болезнью, и больных изолировали в отдельные приюты. Во времена нацистской Германии всем больным эпилепсией проводилась принудительная стерилизация. В Британии запрет на браки с больными эпилепсией действовал до 1970 г. В 17 штатах США до 1956 г.

больным эпилепсией запрещалось вступать в брак; последний штат отменил этот закон лишь в 1980 г. Однако в Индии и Китае такой запрет действует до сих пор.

Среди широкой публики существуют заблуждения относительно эпилепсии, формирующие предвзятости. Так, исследование, проведенное в Италии, подтвердило, что многие считают эпилепсию психическим заболеванием [9]. Однако среди людей с эпилепсией было немало достигших мирового успеха, таких как Аристотель, Наполеон, Петр I, Никколо Паганини, Льюис Кэрролл, Чарльз Диккенс, Федор Михайлович Достоевский.

Таким образом, эпилепсия из медицинской проблемы превратилась в психосоциальную. В эпоху демократизации общества и гуманизации медицины стали уделять большое внимание социальным аспектам проблемы эпилепсии, что вызвало рост публикаций по этой теме. Наиболее глубокие исследования качества жизни больных эпилепсией проводились в Великобритании и США. Для проведения этих исследований были разработаны опросники как для пациентов, так и для лечащих врачей. Так, «The Stigma Scale» оценивает восприятие больным своей неполноценности, «Шкала жизненных свершений» измеряет различия между действительным и желаемым состоянием человека [4]. Созданы многоуровневые шкалы, оценивающие влияние эпилепсии на качество жизни: ESI-55, QOLIE-10, QOLIE-31, QOLIE-89.

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении эпилепсии, такие пациенты до сих пор сталкиваются с проблемами при получении образования, трудоустройстве, социальном функционировании и создании семьи [11]. Даже в самых развитых странах существующие законодательные положения значительно ограничивают социальную активность больных эпилепсией, приводя к их социальной дезадаптации и изоляции. В Великобритании и США до 1970-х годов им можно было законодательно отказать в доступе в рестораны, театры и даже вступлении в брак [9]. Таким образом, многие больные эпилепсией в современном обществе подвергаются выраженной социальной дискриминации и жестоким социально-трудовым ограничениям, существенно ущемляющим их права, что ведет к снижению качества жизни.

Одним из важнейших компонентов дезадаптации больных в социальной среде является стигматизация эпилепсии [1]. Под стигматизацией понимают выделение человека по факту наличия заболевания, влекущее за собой пренебрежение и недоверие окружающих, что встречается достаточно часто в современном обществе [5]. Эпилепсия на сегодняшний день является одним из самых стигматизированных заболеваний. Люди с эпилепсией нередко скрывают свой диагноз, постоянно находятся в страхе перед

развитием приступа в присутствии посторонних, перед непредсказуемостью возникновения приступов и, как результат, погружаются в свою проблему, что может привести не только к социальной изоляции, депрессии, снижению успеваемости при обучении, но и к угрожающим здоровью и жизни последствиям [2].

В России эпилепсия является препятствием для работы водителем, врачом, учителем или артистом [3], в то время как в ряде зарубежных стран по рекомендациям Международной противоэпилептической лиги действуют лишь дифференцированные ограничения для некоторых профессий.

Вопрос о возможности вождения автомобиля является сложным и требующим обсуждения. По данным ряда авторов, эпилептические приступы, развившиеся во время вождения, приводили к ДТП [10]. В таких странах, как Россия, Япония, Бразилия, существует запрет на вождение после первого приступа и навсегда. По результатам исследования в Великобритании, невозможность вождения автомобиля — основной фактор, отрицательно влияющий на качество жизни больных эпилепсией [6].

Возможность вступления в брак также становится большой проблемой: установлено, что люди с эпилепсией реже устраивают свою личную жизнь [3, 6].

Проблема стигматизации эпилепсии приобретает все большую актуальность в Российской Федерации.

Целью настоящей работы была оценка уровня осведомленности об эпилепсии среди студентов Волгоградского государственного медицинского университета (ВолГМУ) и определение уровня стигматизации эпилепсии.

Материалы и методы

Нами был разработан опросник, состоящий из 12 вопросов, 4 из которых нацелены на определение уровня знаний студентов по данной проблеме, а остальные 8 — на их отношение к больным эпилепсией. Исследование проводилось в Волгограде, на базе Волгоградского государственного медицинского университета (ВолГМУ) среди студентов лечебного и педиатрического факультетов. В анонимном опросе участвовали 508 респондентов, среди которых было 210 (41,34 %) студентов 1–2-го курсов и 298 (58,66 %) студентов 5–6-го курсов. Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе Microsoft Excel ($p = 95 \%$).

Результаты

Средний возраст опрошенных — 20,83 года (от 16 до 33 лет). Среди участвующих в исследовании студентов преобладали лица женского пола — 375 (73,82 %) человек. Полученные в результате опроса данные отражены в табл. 1–12 и на рис. 1–12.

Таблица 1. Распределение ответов на вопрос «Эпилепсия — излечимое заболевание?»

Table 1. Distribution of answers given by respondents to the question «Is epilepsy a curable disease?»

Ответ Answer	Студенты лечебного факультета Students of the Faculty of General Medicine				Студенты педиатрического факультета Students of the Pediatric Faculty				Общий показатель Total			
	1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Да Yes	36	37,60	36	7,02	39	35,95	34	25,90	75	36,72	70	23,05
Нет No	63	62,40	134	82,98	72	64,05	94	74,10	135	63,28	228	76,95

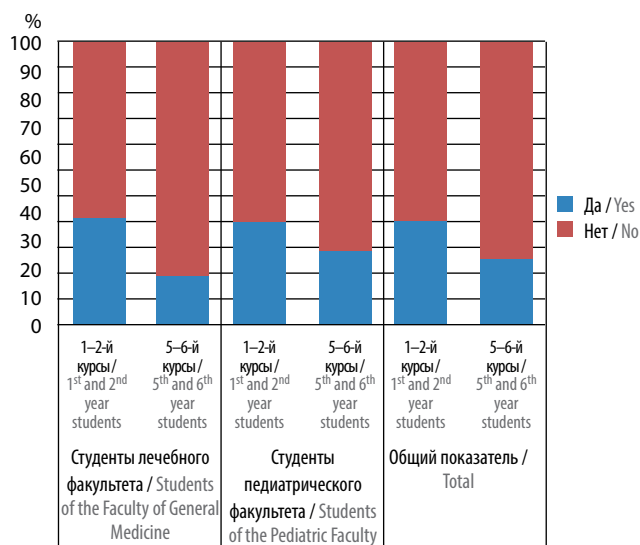


Рис. 1. Результаты статистической обработки ответов на вопрос «Эпилепсия — излечимое заболевание?»

Fig. 1. Results of statistical analysis for the question «Is epilepsy a curable disease?»

Таблица 2. Причина эпилепсии, по мнению студентов младших и старших курсов Волгоградского государственного медицинского университета

Table 2. Cause of epilepsy in the opinion of junior and senior students of the Volgograd State Medical University

Причина эпилепсии Cause of epilepsy	Студенты 1–2-го курсов 1 st and 2 nd year students		Студенты 5–6-го курсов 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%
Наследственность Hereditary predisposition	95	24,97	186	30,03
Травма головного мозга Brain trauma	57	15,61	125	19,42

Причина эпилепсии Cause of epilepsy	Студенты 1–2-го курсов 1 st and 2 nd year students		Студенты 5–6-го курсов 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%
Органическое поражение центральной нервной системы Organic lesion of the central nervous system	22	6,25	58	8,34
Эпилептогенные очаги в головном мозге Epileptogenic foci in the brain	23	6,21	40	6,38
Опухоли головного мозга Brain tumors	21	6,17	30	5,05
Нейроинфекция Neuroinfection	23	5,98	24	3,44
Инттоксикация Intoxication	16	4,47	20	3,22
Стресс Stress	9	4,30	16	2,36
Психические заболевания Mental disorders	13	3,49	12	2,20
Неврологические заболевания Neurological disorders	11	3,29	14	2,18
Родовая травма Birth trauma	9	2,81	10	1,44
Нарушение баланса и действия нейромедиаторов Imbalance of neurotransmitters	7	1,94	9	1,30
Сосудистые расстройства Vascular disorders	7	1,66	6	0,93
Прочее Other	36	8,81	40	13,44

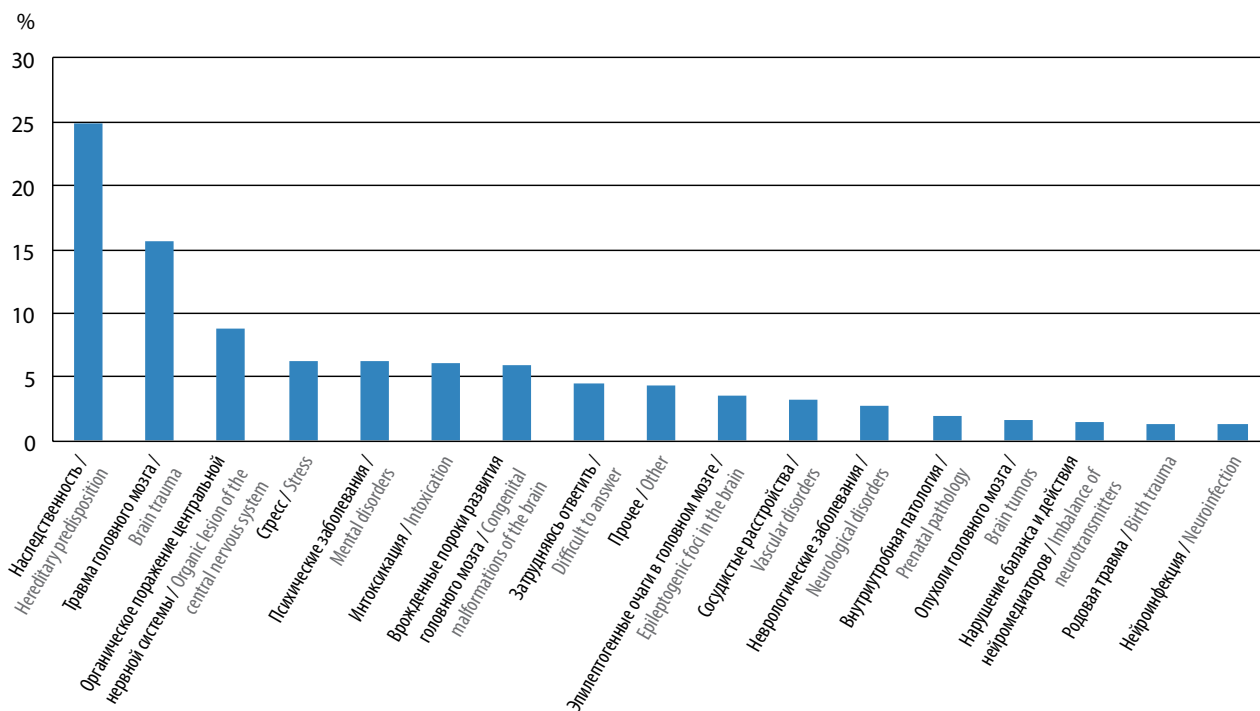


Рис. 2а. Причина эпилепсии, по мнению студентов 1–2-го курсов Волгоградского государственного медицинского университета
Fig. 2a. Cause of epilepsy in the opinion of junior students (1st and 2nd years) of the Volgograd State Medical University

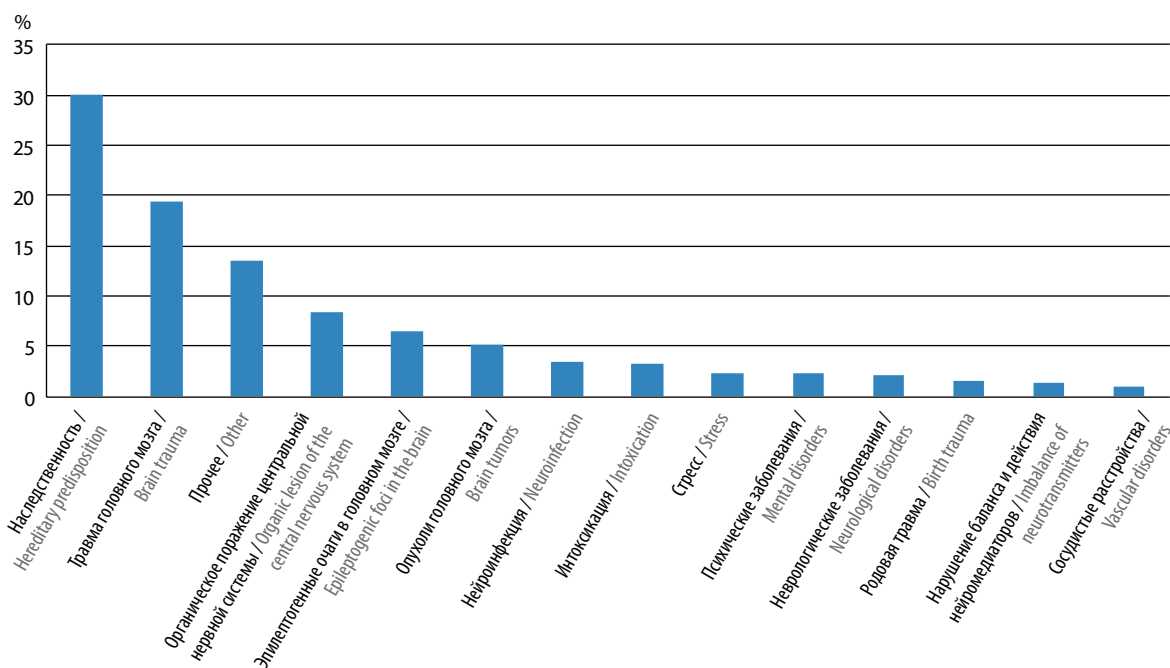


Рис. 2б. Причина эпилепсии, по мнению студентов 5–6-го курсов Волгоградского государственного медицинского университета
Fig. 2b. Cause of epilepsy in the opinion of senior students (5th and 6th year) of the Volgograd State Medical University

Таблица 3. Распределение ответов на вопрос «Необходимо ли во время судорожного приступа разжимать пациенту челюсти?»

Table 3. Distribution of answers given by respondents to the question «Is it necessary to unclench patient's teeth during a seizure?»

Ответ Answer	Студенты лечебного факультета Students of the Faculty of General Medicine				Студенты педиатрического факультета Students of the Pediatric Faculty				Общий показатель Total			
	1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Да Yes	63	68,20	47	23,46	65	58,36	25	18,69	128	62,95	72	20,22
Нет No	36	31,80	123	76,54	46	41,64	103	81,31	82	37,05	226	79,78

Таблица 4. Распределение ответов на вопрос «Диагноз эпилепсии — показание для прерывания беременности?»

Table 4. Distribution of answers given by respondents to the question «Is the diagnosis of epilepsy an indication for a pregnancy termination?»

Ответ Answer	Студенты лечебного факультета Students of the Faculty of General Medicine				Студенты педиатрического факультета Students of the Pediatric Faculty				Общий показатель Total			
	1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Да Yes	27	28,25	33	17,02	32	28,30	7	5,83	59	28,28	40	9,42
Нет No	72	71,75	137	82,98	79	71,70	121	94,17	151	71,72	258	90,58

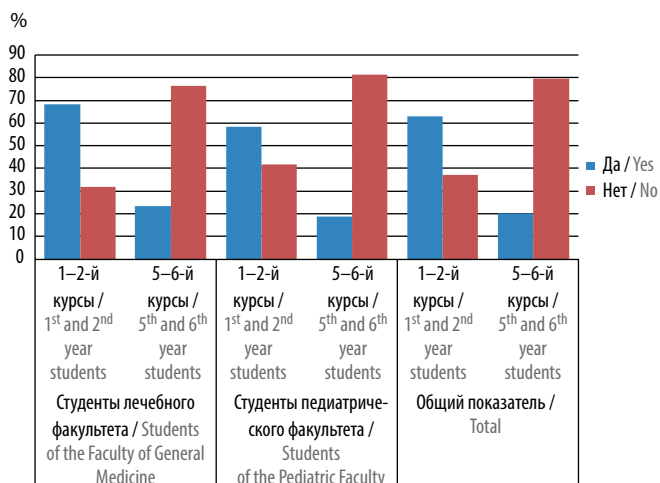


Рис. 3. Результаты статистической обработки ответов на вопрос «Необходимо ли во время судорожного приступа разжимать пациенту челюсти?»

Fig. 3. Results of statistical analysis for the question «Is it necessary to unclench patient's teeth during a seizure?»

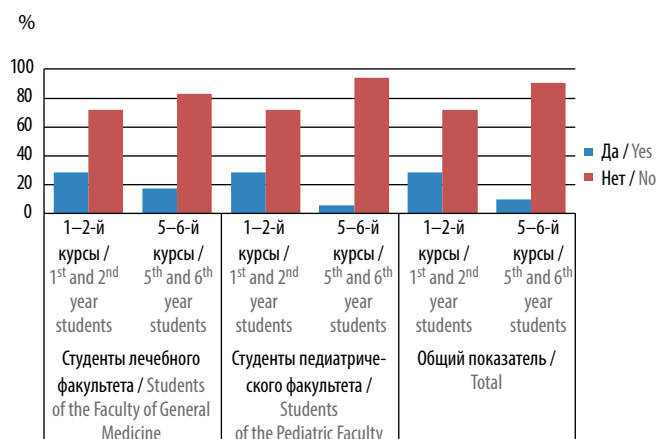


Рис. 4. Результаты статистической обработки ответов на вопрос «Диагноз эпилепсии — показание для прерывания беременности?»

Fig. 4. Results of statistical analysis for the question «Is the diagnosis of epilepsy an indication for a pregnancy termination?»

Таблица 5. Распределение ответов на вопрос «Есть ли у человека с эпилепсией когнитивные нарушения?»

Table 5. Distribution of answers given by respondents to the question «Does a person with epilepsy have cognitive disorders?»

Ответ Answer	Студенты лечебного факультета Students of the Faculty of General Medicine				Студенты педиатрического факультета Students of the Pediatric Faculty				Общий показатель Total			
	1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Да Yes	10	10,87	19	8,85	14	12,48	15	11,35	24	11,73	34	10,55
Нет No	89	89,13	151	91,15	97	87,52	113	88,65	186	88,27	264	89,45

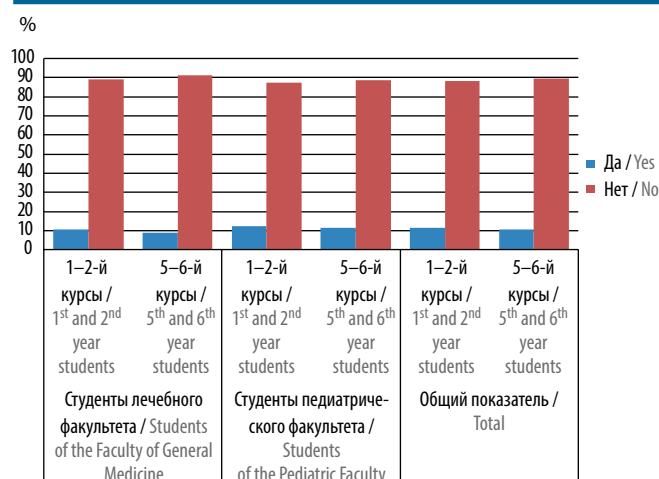


Рис. 5. Результаты статистической обработки ответов на вопрос «Есть ли у человека с эпилепсией когнитивные нарушения?»

Fig. 5. Results of statistical analysis for the question «Does a person with epilepsy have cognitive disorders?»

Таблица 6. Отношение студентов Волгоградского государственного медицинского университета к пациентам с эпилепсией

Table 6. Volgograd State Medical University students» attitude towards patients with epilepsy

Отношение к пациентам с эпилепсией Attitude towards patients with epilepsy	Студенты 1–2-го курсов 1 st and 2 nd year students		Студенты 5–6-го курсов 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%
Нормальное Normal	101	40,33	173	52,88
Нейтральное Neutral	72	29,90	64	17,23
Сочувствие Empathy	3	1,43	29	7,35

Отношение к пациентам с эпилепсией Attitude towards patients with epilepsy	Студенты 1–2-го курсов 1 st and 2 nd year students		Студенты 5–6-го курсов 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%
Толерантное Tolerant	8	3,56	17	4,67
Сострадание Compassion	7	3,09	16	4,27
Жалость Pity	5	2,30	17	4,11
Желание помочь Willingness to help	6	2,50	13	3,20
Настороженность Suspicion	9	3,63	9	2,37
Уважение Respect	0	0	3	1,37
Внимательное Attentive	7	2,97	0	0
Понимание Understanding	6	2,40	0	0
Дружественное Friendly	4	1,54	0	0
Страх Fear	2	0,90	0	0
Затрудняюсь ответить Difficult to answer	4	1,85	9	2,54

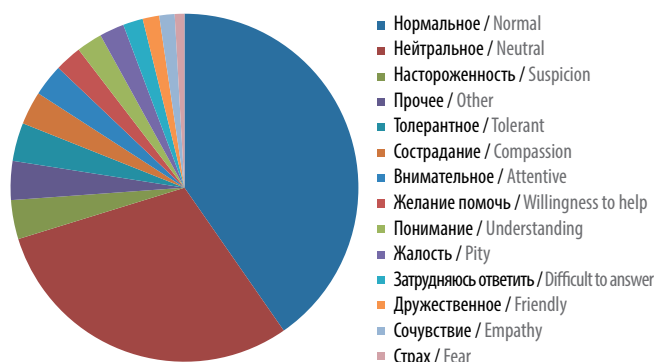


Рис. 6а. Отношение студентов 1–2-го курсов Волгоградского государственного медицинского университета к пациентам с эпилепсией
Fig. 6a. Attitude of the 1st and 2nd year students of the Volgograd State Medical University towards patients with epilepsy

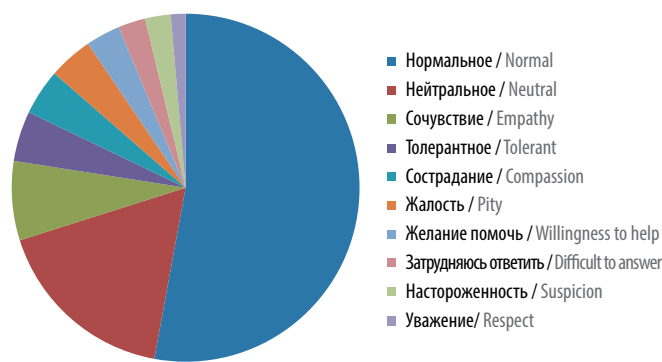


Рис. 6б. Отношение студентов 5–6-го курсов Волгоградского государственного медицинского университета к пациентам с эпилепсией
Fig. 6b. Attitude of the 5th and 6th year students of the Volgograd State Medical University towards patients with epilepsy

Таблица 7. Распределение ответов на вопрос «Одолжили бы Вы деньги человеку с эпилепсией?»

Table 7. Distribution of answers given by respondents to the question «Would you loan money to a person with epilepsy?»

Ответ Answer	Студенты лечебного факультета Students of the Faculty of General Medicine				Студенты педиатрического факультета Students of the Pediatric Faculty				Общий показатель Total			
	1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Да Yes	89	88,95	141	81,91	101	91,23	109	86,30	190	90,17	249	84,89
Нет No	10	11,05	30	18,09	10	8,77	19	13,70	20	9,83	49	15,11

Таблица 8. Распределение ответов на вопрос «Создали ли бы Вы семью с человеком, страдающим эпилепсией?»

Table 8. Distribution of answers given by respondents to the question «Would you create a family with a person who has epilepsy?»

Ответ Answer	Студенты лечебного факультета Students of the Faculty of General Medicine				Студенты педиатрического факультета Students of the Pediatric Faculty				Общий показатель Total			
	1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Да Yes	48	48,13	95	52,99	7	51,45	66	54,04	105	50,00	161	53,70
Нет No	51	51,87	75	47,01	4	48,55	62	45,96	105	50,00	137	46,30

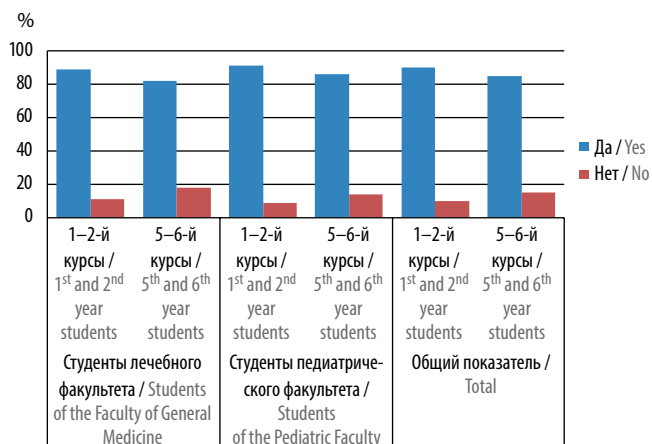


Рис. 7. Результаты статистической обработки ответов на вопрос «Одолжили бы Вы деньги человеку с эпилепсией?»
Fig. 7. Results of statistical analysis for the question «Would you loan money to a person with epilepsy?»

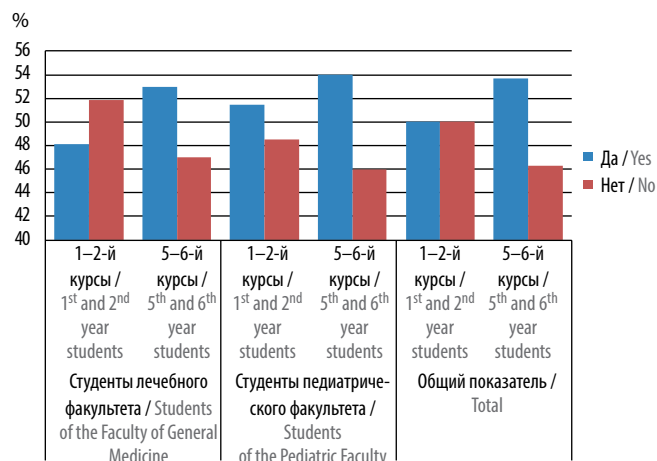


Рис. 8. Результаты статистической обработки ответов на вопрос «Создали ли бы Вы семью с человеком, страдающим эпилепсией?»
Fig. 8. Results of statistical analysis for the question «Would you create a family with a person who has epilepsy?»

Таблица 9. Распределение ответов на вопрос «Снимали бы Вы квартиру совместно с человеком, страдающим эпилепсией?»
Table 9. Distribution of answers given by respondents to the question «Would you share a flat with a person who has epilepsy?»

Ответ Answer	Студенты лечебного факультета Students of the Faculty of General Medicine				Студенты педиатрического факультета Students of the Pediatric Faculty				Общий показатель Total			
	1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Да Yes	64	65,16	116	63,90	66	60,47	85	67,99	130	62,65	201	66,68
Нет No	35	34,84	54	36,10	45	39,53	43	32,01	80	37,35	97	33,32

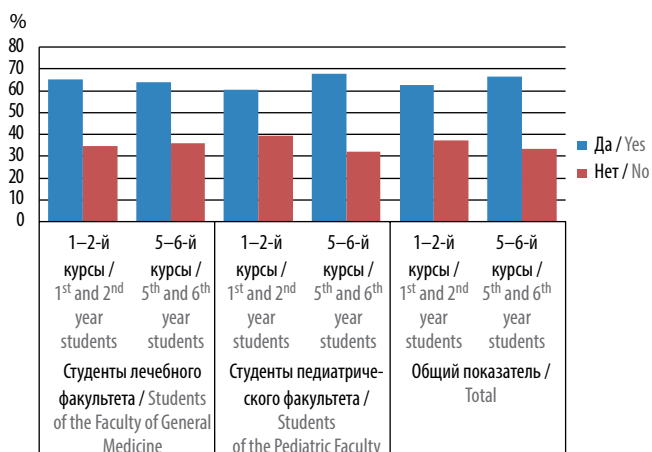


Рис. 9. Результаты статистической обработки ответов на вопрос «Снимали бы Вы квартиру совместно с человеком, страдающим эпилепсией?»
Fig. 9. Results of statistical analysis for the question «Would you share a flat with a person who has epilepsy?»

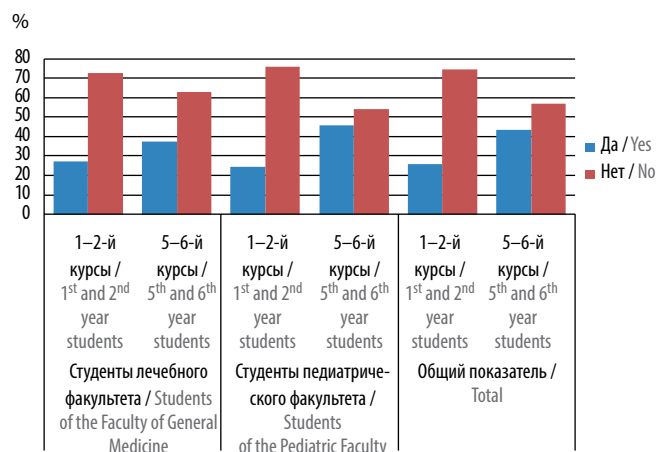


Рис. 10. Результаты статистической обработки ответов на вопрос «Можно ли человеку с эпилепсией работать в сфере образования?»
Fig. 10. Results of statistical analysis for the question «Can a person with epilepsy work in the educational sphere?»

Таблица 10. Распределение ответов на вопрос «Можно ли человеку с эпилепсией работать в сфере образования?»

Table 10. Distribution of answers given by respondents to the question «Can a person with epilepsy work in the educational sphere?»

Ответ Answer	Студенты лечебного факультета Students of the Faculty of General Medicine				Студенты педиатрического факультета Students of the Pediatric Faculty				Общий показатель Total			
	1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Да Yes	25	27,17	61	37,33	27	24,47	59	45,95	52	25,73	120	43,18
Нет No	74	72,83	109	62,67	84	75,83	69	54,05	158	74,27	178	56,82

Таблица 11. Распределение ответов на вопрос «Допустили бы Вы пребывание своих детей в группе с ребенком с эпилепсией?»

Table 11. Distribution of answers given by respondents to the question «Would you allow your children to be in the same group with a child who has epilepsy?»

Ответ Answer	Студенты лечебного факультета Students of the Faculty of General Medicine				Студенты педиатрического факультета Students of the Pediatric Faculty				Общий показатель Total			
	1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Да Yes	86	87,20	142	81,11	90	81,42	114	89,50	176	84,11	56	86,81
Нет No	13	2,80	28	18,88	21	18,58	14	10,50	34	15,89	2	13,19

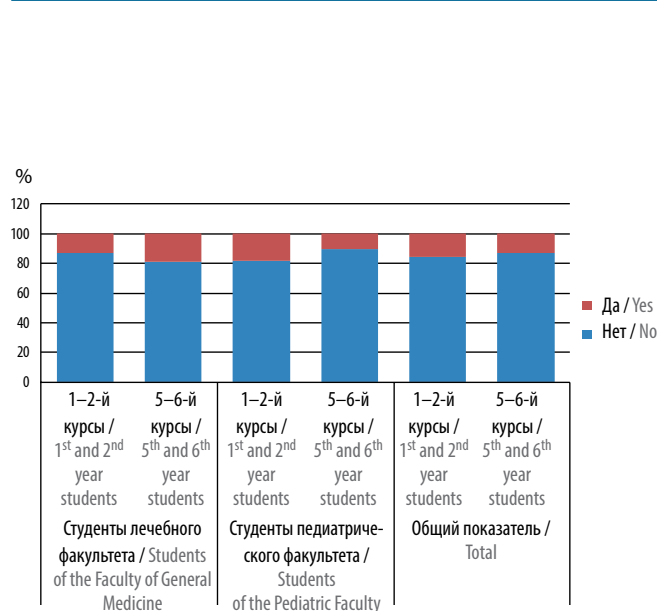


Рис. 11. Результаты статистической обработки ответов на вопрос «Допустили бы Вы пребывание своих детей в группе с ребенком с эпилепсией?»

Fig. 11. Results of statistical analysis for the question «Would you allow your children to be in the same group with a child who has epilepsy?»

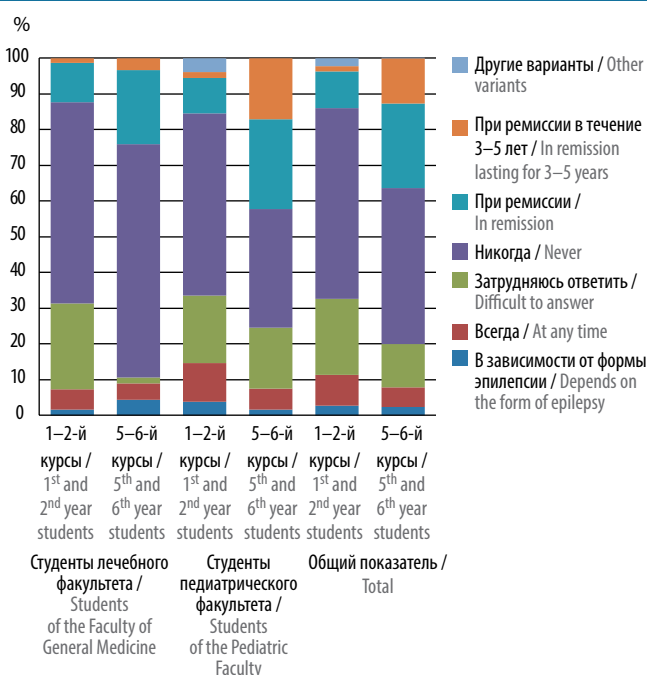


Рис. 12. Результаты статистической обработки ответов на вопрос «Когда можно выдать водительское удостоверение человеку с эпилепсией?»

Fig. 12. Results of statistical analysis for the question «When is it possible to issue a driver's license to a person with epilepsy?»

Таблица 12. Распределение ответов на вопрос «Когда можно выдать водительское удостоверение человеку с эпилепсией?»
Table 12. Distribution of answers given by respondents to the question «When is it possible to issue a driver's license to a person with epilepsy?»

Ответ Answer	Студенты лечебного факультета Students of the Faculty of General Medicine				Студенты педиатрического факультета Students of the Pediatric Faculty				Общий показатель Total			
	1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students		1–2-й курсы 1 st and 2 nd year students		5–6-й курсы 5 th and 6 th year students	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
В зависимости от формы эпилепсии Depends on the form of epilepsy	2	1,58	7	4,31	4	3,79	2	1,56	6	2,76	9	2,44
Всегда At any time	5	5,81	10	4,66	12	10,91	8	5,87	17	8,53	18	5,48
Затрудняюсь ответить Difficult to answer	22	24,05	2	1,66	21	18,82	22	17,08	43	21,26	24	12,13
Никогда Never	56	56,18	104	65,37	57	51,04	46	33,36	113	53,43	150	43,63
При ремиссии In remission	13	11,11	40	20,69	11	9,84	32	25,02	24	10,43	72	23,63
При ремиссии в течение 3–5 лет In remission lasting for 3–5 years	1	1,28	7	3,31	2	1,75	18	17,11	3	1,38	25	12,67

Обсуждение

На вопрос, излечима ли эпилепсия, большинство студентов ответили отрицательно. Однако студенты младших курсов достоверно чаще давали положительный ответ, оказавшись более оптимистичными, чем старшекурсники.

В размышлениях о причинах эпилепсии было дано множество ответов. У всех студентов на 1-м месте оказались такие причины, как генетическая предрасположенность, черепно-мозговые травмы и органическое поражение головного мозга, включающее большую группу заболеваний.

На вопрос о необходимости разжимания пациенту челюстей во время судорожного приступа подавляющее большинство студентов младших курсов дали положительный ответ. Однако большинство старшекурсников считают данное действие нецелесообразным.

Абсолютное большинство студентов не считают эпилепсию показанием для медицинского аборта.

Большинство студентов обоих факультетов считают, что люди с эпилепсией не имеют когнитивных нарушений.

Большинство студентов характеризуют свое отношение к людям, страдающим эпилепсией, как нормальное и нейтральное. Помимо этого, студенты младших курсов относятся к таким людям с опаской, а студенты старших курсов сочувствуют им.

При оценке социально-экономической стороны проблемы оказалось, что эпилепсия не является барьером для одалживания денег и совместного съема квартиры.

Оценивая социально-личностную сферу, мы выяснили, что половина всех опрошенных студентов боятся создавать семью с человеком, страдающим эпилепсией. Однако большинство допустили бы своих детей в группу с ребенком с эпилепсией.

Опрос подтвердил, что большой проблемой остается возможность трудоустройства. Большинство студентов как младших, так и старших курсов считают невозможной для больных эпилепсией работу в сфере образования.

Одним из важных факторов, влияющих на степень социального и личного комфорта, является возможность самостоятельного вождения автомобиля [6]. Мнения студентов по этому вопросу расходятся. Большинство из них считают, что людям с эпилепсией никогда

нельзя выдавать водительское удостоверение, особенно часто такой ответ давали студенты старших курсов. Другие считают, что человека, страдающего эпилепсией, можно допускать к вождению автомобиля в период ремиссии. Большая часть студентов не уточняют длительность ремиссии, остальные считают достаточной ремиссию в течение 3–5 лет.

Выводы

Таким образом, несмотря на повышение осведомленности об эпилепсии и оказании первой медицинской помощи данной категории пациентов, у студентов старших курсов ВолгГМУ сохраняются многие ошибочные социальные стереотипы по отношению к больным эпилепсией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Агранович О.В. Научное обоснование совершенствования организации медицинской помощи детям с эпилепсией. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 196 с. [Agranovich O.V. Scientific substantiation of improving medical care for children with epilepsy. Thesis... of doctor of medical sciences. Moscow, 2011. 196 p. (In Russ.)].
2. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Хаузер В.И. Эпидемиология эпилепсии в Российской Федерации. Современная эпилептология. Материалы Международной конференции. Санкт-Петербург, 23–25 мая 2011. [Gusev E.I., Gekht A.B., Hauzer V.I. Epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. Modern epileptology. Proceedings of the International Conference. Saint Petersburg, 23–25 May 2011. (In Russ.)].
3. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М.: МИА, 2010. С. 351–355. [Zenkov L.R. Clinical epileptology (with elements of neurophysiology). Moscow: MIA, 2010. Pp. 351–355. (In Russ.)].
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 518 с. [Karlova V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010. 518 p. (In Russ.)].
5. Тюменкова Г.В., Портнова А.А., Кекелидзе З.И. Стигматизация и дискриминация больных эпилепсией. Российский психиатрический журнал 2005;4:51–7. [Tyumenkova G.V., Portnova A.A., Kekelidze Z.I. Stigma and discrimination of patients with epilepsy. Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal = Russian Journal of Psychiatry 2005;4:51–7. (In Russ.)].
6. Baker G.A., Jakoby A., Buck D. et al. Quality of life in people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997;38(3):353–62. PMID: 9070599.
7. Guekht A.B., Mitrokhina T.V., Lebedeva A.V. et al. Factors influencing on quality of life in people with epilepsy. *Seizure* 2007;16(2):126–33. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.10.011.
8. Hauser W.A. The descriptive epidemiology of epilepsy. *Comprehensive epileptology. Proceedings of the conference Saint Petersburg*. 2011, May 23–25.
9. Mecarellia O., Capovillab G., Romeos A. et al. Past and present public knowledge and attitudes toward epilepsy in Italy. *Epilepsy Behav* 2010;18(1–2):110–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.03.004.
10. Revesz A., Perju-Dumbrava L. Epilepsy – a diagnosis of discrimination even now? *Revista Română de Bioetică* 2012;10(2):114–21.
11. Wo M.C., Lim K.S., Choo W.Y., Tan C.T. Factors affecting the employability in people with epilepsy. *Epilepsy Res* 2016;128:6–11. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2016.10.003.

Моторная и сенсорная алалия: сложности диагностики

М.Ю. Бобылова¹, А.А. Капустина², Т.А. Браудо¹, М.О. Абрамов¹, Н.И. Клепиков³, Е.В. Панфилова³

¹ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9;

²ГБОУ «Центр образования № 1601 им. Героя Советского Союза Е.К. Лютикова»;

Россия, 127220 Москва, ул. Нижняя Масловка, 16;

³ООО «Детский центр “Развитие плюс”»; Россия, 127566 Москва, ул. Римского-Корсакова, 18

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Алалия — нарушение речи при нормальном слухе и интеллекте, развивающееся на фоне органического поражения мозга в период до 3-го года жизни. Системное недоразвитие речи при алалии характеризуется нарушением фонетико-фонематического и лексико-грамматического строя. Также при алалии могут отмечаться неречевые синдромы: моторные (нарушения движений и координации), сенсорные (нарушения чувствительности и восприятия) и психопатологические. Выделяют алалию моторную, сенсорную и смешанную. При моторной алалии нарушены формирование экспрессивной речи, речевой праксис, также страдают артикуляция, плавность речи, при этом понимание чужой речи не нарушено. В неврологическом статусе моторная алалия может сочетаться с очаговыми симптомами. У детей с моторной алалией часто встречается леворукость. На электроэнцефалограмме можно выявить региональное замедление или эпилептиформную активность. Сенсорная алалия — нарушение понимания речи при сохранном элементарном слухе, вторичное недоразвитие собственной речи. При сенсорной алалии преимущественно страдает речевой гнозис, т. е. нарушается анализ звуков, в том числе слышимой речи, не формируется связь между звуковым образом и обозначаемым им предметом — ребенок слышит, но не понимает обращенную речь (слуховая агнозия). Распознавание и дифференциальная диагностика алалии очень трудны и требуют исключения тугоухости и психических нарушений. Нередко для правильной диагностики типа речевого нарушения требуется несколько месяцев наблюдать за ребенком.

Ключевые слова: моторная алалия, сенсорная алалия, речевое развитие у детей

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-32-42

MOTOR AND SENSORY ALALIA: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

M. Yu. Bobylova¹, A. A. Kapustina², T. A. Braudo¹, M. O. Abramov¹, N. I. Klepikov³, E. V. Panfilova³

¹Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia;

²Educational Center No. 1601 named after the Hero of the Soviet Union E. K. Lyutikov;

16 Nizhnyaya Maslovka St., Moscow 127220, Russia;

³Center for Children's Development ("Razvitiye plus"); 18 Rimskogo-Korsakova St., Moscow 127566, Russia

Alalia is a speech disorder that develops due to organic brain damage in children with normal hearing and intelligence during the first three year of life. Systemic speech underdevelopment in alalia is characterized by violations in the phonetic, phonemic, lexical, and grammatical structure. Patients with alalia can also have non-speech related impairments, including motor (impaired movement and coordination), sensory (impaired sensitivity and perception), and psychopathological disorders. There are three types of alalia: motor, sensory, and mixed. Children with motor alalia have expressive language disorders, speech praxis, poor speech fluency, impaired articulation, and other focal neurological symptoms; however, they understand speech directed to them. Patients with motor alalia are often left-handed. Regional slowing and epileptiform activity are often detected on their electroencephalogram. Children with sensory alalia are characterized by poor speech understanding (despite normal hearing) resulting in secondary underdevelopment of their own speech. These patients have problems with the analysis of sounds, including speech sounds (impaired speech gnosis), which prevents the development of association between the sound image and the object. Therefore, the child hears, but does not understand the speech directed at him/her (auditory agnosia). Differential diagnosis of alalia is challenging and may require several months of observation. It also implies the exclusion of hearing loss and mental disorders.

Key words: motor alalia, sensory alalia, speech development in children

Алалия (дисфазия) — отсутствие или недоразвитие речи при нормальном физиологическом слухе и интеллекте, возникшее вследствие органического поражения речевых зон коры головного мозга во внутриутробном или раннем периоде развития ребенка. В Международной классификации болезней 10-го

пересмотра [8] алалия кодируется рубриками F80.1 — расстройство экспрессивной речи и F80.2 — расстройство рецептивной речи.

Алалия характеризуется системным недоразвитием речи, при котором нарушаются все ее компоненты: фонетико-фонематическая сторона

и лексико-грамматический строй. Также при алалии могут отмечаться 3 вида неречевых синдромов: моторные (нарушения движений и координации), сенсорные (нарушения чувствительности и восприятия) и психопатологические (нарушения формирования личности) [5].

Достоверных статистических данных о распространенности алалии нет. Среди дошкольников она встречается примерно у 1 % детей, среди школьников — у 0,6–0,2 %. У мальчиков алалия встречается в 2 раза чаще, чем у девочек [1].

Этиология. Причины алалии многообразны. В пренатальном периоде причинами алалии могут стать хроническая внутриутробная гипоксия плода, интоксикации, хронические заболевания матери, осложненное течение беременности. Перечисленные факторы не только воздействуют на развивающийся мозг плода, но и способствуют патологическому течению родов. Алалия может развиваться в результате патологии родов (в интранатальном периоде) — затяжных или стремительных родов, наложения щипцов, вакуум-экстракции при слабости родовой деятельности, асфиксии и др. В постнатальном периоде к алалии могут приводить черепно-мозговые травмы, нейроинфекции (менингит, менингоэнцефалит), тяжелые соматические заболевания (частые острые респираторные вирусные инфекции, пиелонефрит и др.). Причинами алалии часто становятся и социально-психологические факторы: недостаточность речевой активности в семье, отсутствие развивающей среды, конфликты в семье, неправильные методы воспитания, госпитализм, речевые нарушения у родителей, двуязычие в семье и др.

Классификация алалии. Выделяют моторную, сенсорную и смешанную (сенсомоторную) алалию [4].

Моторная алалия (МА) — системное недоразвитие экспрессивной речи в результате поражения головного мозга. При МА нарушены мыслительные процессы, предшествующие формированию активного высказывания, при относительной сохранности понимания речи других людей [4], т. е. ребенок своевременно начинает понимать чужую речь, но сам не говорит.

Локализация поражения головного мозга при МА изучена недостаточно. Длительное время считали, что МА похожа на моторную афазия взрослых. Однако у детей возможен как локальный, так и диффузный характер повреждения мозга [4].

Моторная алалия может быть связана с поражением постцентральной зоны коры головного мозга (нижняя теменная извилина левого полушария), которая в норме отвечает за кинестетический анализ и синтез раздражителей, ощущений, поступающих в мозг во время речи, за кинестетические речевые программы. При поражении этой зоны может отмечаться кинестетическая артикуляторная апраксия (или ее

элементы), при которой ребенку трудно выполнить отдельные артикуляции, и для его речи характерны замены артикуляционно спорных звуков. Ребенок не может воспроизвести, повторить слово, фразу. Правильная артикуляция в речи закрепляется с трудом [4].

Моторная алалия также возникает при повреждении премоторной зоны коры доминантного полушария большого мозга (задняя треть нижней лобной извилины, центр Брока), которая в норме отвечает за последовательность и организацию сложных комплексов двигательных программ. В таких случаях наблюдается кинестетическая артикуляторная апраксия (или ее элементы), при которой ребенку трудно переключиться с одной артикуляции на другую, включиться в движение, выполнить серию движений, в речи грубо искажена слоговая структура слов (при этом нарушения звукопроизношения отходят на второй план), могут наблюдаться персеверации (патологическое повторение одних и тех же элементов речи).

У многих детей с МА при неврологическом осмотре выявляются очаговые симптомы. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) можно выявить региональное замедление или эпилептиформную активность. По данным разных авторов, очаг изменения биоэлектрической активности мозга у детей с МА обнаруживается не только в лобно-височных отделах доминантного полушария, но и в лобных, височных и затылочно-теменных областях [2].

Методы нейровизуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ)) у детей с МА могут выявлять различные нарушения. Возможна диффузная кортикальная атрофия, преимущественно лобно-височных отделов, с 2 сторон. При этом очаговые изменения могут быть минимальными (например, зона глиоза). Значительно выраженные изменения в виде кистозно-глиозной трансформации теменно-височной области (рис. 1) отмечают у детей с гемипаретической формой детского церебрального паралича (ДЦП). У детей с ДЦП и правосторонним гемипарезом нередко имеет место МА [9, 10, 12]. У части детей с МА результаты МРТ соответствуют норме. В этих случаях можно предположить наличие повреждений вещества мозга на более ранних этапах развития, выраженных в виде микроструктурных изменений, которые в дальнейшем компенсировались.

Нейропсихологические исследования выявляют у пациентов с МА недостаток функционирования теменно-затылочной области доминантного полушария и поражение подкорковых областей [7].

Приводим краткие клинические примеры МА на фоне органических изменений головного мозга с характерными клинико-анамнестическими и электроэнцефалографически-нейровизуализационными данными.

Клинический случай 1

Пациент Г., 3 года. Установлен диагноз «ДЦП, правосторонний гемипарез. Моторная алалия». Из анамнеза: ребенок от 1-й физиологически протекавшей беременности, 1-х срочных стремительных родов, масса тела при рождении — 3900 г (крупный плод), рост — 54 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. В течение первых 12 ч жизни отмечались вялость, слабость сосания. Привит в роддоме, выписан на 3-и сутки. Раннее развитие соответствует возрасту. После 6 мес при поворотах, а затем при ползании ребенка родители обратили внимание на отставание в движениях правой руки — кисть чаще была зажата, ребенок редко брал игрушки правой рукой. Начало самостоятельной ходьбы — в 1 год 2 мес, ходьба с опорой на передний отдел стопы справа. Диагностирован ДЦП, ребенок начал получать комплексную реабилитацию. Предречевое развитие: на 1-м году жизни речевая активность бедная (преимущественно гуление), лепет появился после 10 мес. К 2 годам ребенок хорошо понимал обращенную речь, выполнял сложные инструкции, знал цвета, по просьбе указательным пальцем левой руки показывал предметы на картинках, самостоятельно ел ложкой (держал ее в левой руке). Активный словарный запас — несколько лепетных слов. После 3 лет родители обратились к неврологу и логопеду с жалобами на отставание ребенка в речи. В неврологическом статусе: сходящееся косоглазие справа, лицо симметрично, язык по средней линии. Справа мышечный тонус повышен, преимущественно в руке. Не может поднять правую руку выше уровня горизонта. Ходит самостоятельно, устойчиво, с опорой на полную стопу. Правая пятка не опорна. Координаторная сфера соответствует

возрасту. Фразовая речь отсутствует. Говорит несколько слов. Выполняет сложные инструкции. Для общения пользуется жестами и мимикой. МРТ: кистозно-глиозная трансформация в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии слева (рис. 1). Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ): эпилептиформной активности не выявлено.

Данный случай очень показателен в отношении МА у детей с правосторонним гемипарезом [3].

Клинический случай 2

Пациент Д., 9 лет, обратился к неврологу с жалобами на головную боль, ежедневный энурез. Указанные жалобы появились в 7 лет, после начала обучения в школе. Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности, 2-х срочных родов. Раннее развитие соответствовало возрасту. Отмечено позднее формирование речи: фразовая речь появилась после 3 лет. Коррекционная работа задержки речевого развития не проводилась. Посещал детский сад, отмечалась неловкость при выполнении аппликаций и рисунков. Медленно формировались графические навыки. В школе появились трудности с письмом и чтением. Чтобы закончить 2-й класс, занимался с репетитором по русскому языку. При осмотре в неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено, пациенту рекомендованы занятия с логопедом. Через несколько дней после консультации невролога во время прогулки ребенок упал с качелей и получил сотрясение головного мозга. КТ головного мозга, выполненная в травмпункте: субарахноидальная киста левой лобно-височной области (рис. 2). ВЭМ: норма. Заподозренный на основании анамнеза диагноз «моторная алалия» подтвержден.

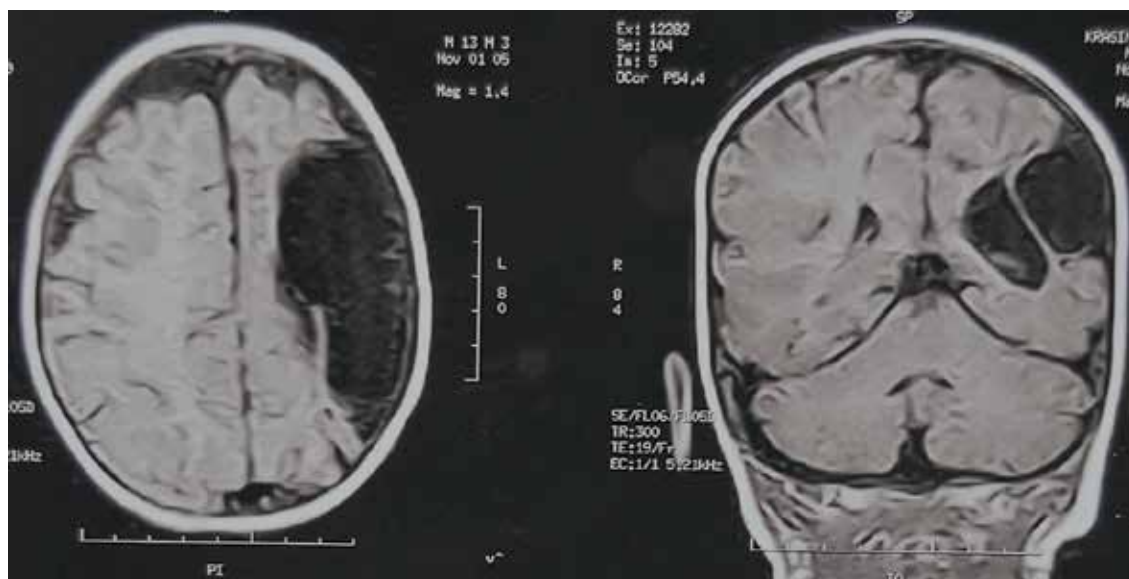


Рис. 1. Пациент Г., 3 года. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: кистозно-глиозная трансформация в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии слева

Fig. 1. Patient G., 3 y. o. Magnetic resonance image of the brain: cystic glial transformation is detected in the area of blood supply at the left side of the middle cerebral artery



Рис. 2. Пациент Д., 9 лет. Результаты компьютерной томографии головного мозга: врожденная субарахноидальная киста левой лобно-височной области (указана красной стрелкой)

Fig. 2. Patient D., 9 y. o. Magnetic resonance image of the brain: a congenital subarachnoid cyst is detected in the left frontotemporal area (red arrow)

Клиническая картина МА разнообразна, складывается из речевых и неречевых (неврологических и психологических) симптомов.

Неврологические симптомы. В правой руке (или во всей правой стороне тела) могут наблюдаться нерезко выраженная спастика, парез мышц легкой степени, возможны синкинезии, гиперкинезы. Характерна апраксия (мануальная, оральная, артикуляторная). Почти у всех детей отмечаются нарушения осанки и походки, плоскостопие, а также моторная неловкость в виде нарушения объема, переключаемости и координации движений [3, 10].

Психологические симптомы. В зависимости от двигательных особенностей дети с МА бывают расторможенные (гиперактивные) или малоподвижные. Часто встречается леворукость, которая может быть наследственной или вынужденной (компенсаторной), вследствие поражения левого полушария. Характерны апраксия и агнозия речи. Отмечается недоразвитие многих высших психических функций (памяти, внимания, мышления) [11].

Речевые симптомы. Особенности лексики. Дети с трудом усваивают и неправильно употребляют слова, недостаточно пользуются словом, если умеют говорить. Значения слов нечеткие. Характерны замены слов по звуковому и семантическому сходству, замены целого на части и т. п. Нарушено использование в речи глаголов, прилагательных, наречий, числительных, служебных слов, предлогов и союзов.

Особенности грамматического строя речи. Нарушения выражены резко, сохраняются в речи детей длительное время и характерны не только для экспрессивной, но и для импрессивной речи. Возникают сложности при использовании именного и глагольного управления, дети не используют предлоги и союзы

при согласовании, в их речи нет четкости родовых и числовых окончаний. Преобладают корневые слова, отмечается морфологическая неоформленность высказывания, различение и употребление практически всех грамматических форм затруднено [6, 11].

Существительные. Характерны застревания на исходной форме (именительный падеж), трудности с усвоением склонений существительных, усвоение падежей замедлено, особую трудность вызывают предложные конструкции (дети опускают предлоги, искажают окончания).

Глаголы. Характерны замены глагольных форм инфинитивом, которым дети пользуются достаточно долго. Очень сложно усваивают возвратные глаголы, с трудом овладевают спряжением глаголов по лицам, числам и родам в прошедшем времени.

Прилагательные. Появляются в речи очень поздно. Часто вместо прилагательного ребенок употребляет неопределенную форму глагола. Отмечаются искажения родовых окончаний прилагательных, ошибки изменения по числам и падежам.

Построение фразы. Если у ребенка с МА самостоятельно формируется фраза, она представляет собой короткое простое предложение, в котором нарушен порядок слов. Нередко одно из слов заменяется жестом или звукоподражанием.

Связная речь. Формирование связной речи грубо нарушено. Ребенок не может передать последовательность явлений и событий, не может выделить главное в рассказе.

Развитие фонетической стороны речи. Звуки появляются спонтанно. Ребенку с МА трудно составить отдельные элементы речи в единое целое — из звуков образовать слово. С трудом формируется динамический артикуляционный стереотип (затруднено слияние звуков при их правильном или неправильном проговаривании), в результате возникают перестановки звуков и слогов, упрощение и искажение структуры слов. Не формируются тонкие двигательные координации речевого аппарата. Ведущим является нарушение праксиса, моторики речи, однако вследствие кинетической или кинестетической апраксии страдают фонетическая и фонематическая системы.

Фонематическая реализация слов и высказываний. Нарушена, не формируются языковые оформления речи — звукослоговый и морфемный строй. Нарушение ритмической организации слов проявляется в замедленности речевого потока, в послоговом произнесении слов с паузами между слогами и словами, с равно- и разноударностью. Речь носит скандированный или фрагментарный характер. Несформированность ритмической структуры слова и фразы сопровождается нарушениями мелодики, темпа и ритма речи.

При МА наблюдается многообразие вариантов недоразвития речи: от полного до частичного ее

отсутствия. МА проявляет себя и после того, как ребенок научился хорошо говорить: качество развернутой речи снижается при усложнении ситуации общения (когда от общения с одним человеком ребенок переходит к общению в группе), при выполнении определенных заданий. Недостаточная прочность навыка связной речи маскируется у ребенка предельной лаконичностью, скудностью речевых проявлений или, наоборот, многоречием, тавтологией.

Положительная динамика при МА возможна при раннем распознавании, своевременном предупреждении вторичных отклонений, системности коррекционного воздействия на все компоненты речи и формировании речи с одновременным воздействием на сенсорную, интеллектуальную, эмоционально-волевую сферу (единстве формирования речи, мышления и познавательных процессов).

Сенсорная алалия (СА) — непонимание речи при сохранном элементарном слухе, вторичное недоразвитие собственной речи. При СА нарушена функция слухового анализатора Вернике, центра восприятия речи (верхняя височная извилина, петля Гешля) при сохранном периферическом слухе и первично сохранном интеллекте. В результате нарушается анализ звуков, в том числе слышимой речи, поступающих в кору головного мозга, не формируется связь между звуковым образом и обозначаемым им предметом, т. е. ребенок слышит, но не понимает обращенную речь (слуховая агнозия) [4]. Страдает и фонематическое восприятие, не дифференцируются фонемы, не воспринимается слово целиком, отмечаются несформированность акустико-гностических процессов, понижение способности к восприятию речевых звуков.

Сенсорная алалия менее изучена, чем моторная, ее распознавание и дифференциальная диагностика очень трудны. Нередко требуются несколько месяцев наблюдения за ребенком, чтобы понять, что является причиной речевых нарушений, — аутизм, тугоухость или СА.

Нарушения речи при нарушениях слуха. Наблюдения показывают, что обычно у слабослышащих бывает достаточно устойчивый порог восприятия, ниже которого восприятие речи становится невозможным. СА отличается отсутствием четкого порога восприятия. При СА отмечается мерцающее непостоянство слуховой функции: сигналы одинаковой громкости то воспринимаются, то не воспринимаются в зависимости от повышенной возбудимости или заторможенности ребенка, его соматического и нервного состояния, психической активности, особенностей окружающей среды, обстановки, способов подачи сигналов и ряда других факторов. Увеличение громкости обращенной речи улучшает понимание у слабослышащих детей, но приводит к обратному эффекту у детей с СА, так как сверхсильные раздражители вызывают предельное охранительное торможение в коре головного

мозга, что приводит к функциональной блокаде и выключению из деятельности нейронов при нарушении процессов их созревания. Более тихую, спокойную речь ребенок с СА обычно воспринимает лучше [4].

Однозначного мнения о состоянии слуха у детей с СА нет. Могут отмечаться незначительное снижение слуха на всем диапазоне частот, повышенная истощаемость слухового внимания и восприятия, своеобразие слуховых реакций (непостоянные порог слухового восприятия и способность различать звуки). Для нормально слышащего ребенка или ребенка с тугоухостью имеет значение громкость звука, а при СА восприятие зависит от темпа подачи звуковых раздражителей (интервалов между ними), качества звуков (чистые тоны, шумы или звуки речи), эмоциональной подачи и, наконец, ситуации, в которой ребенок находится. Поэтому исследование слуха врачом при помощи аудиометра или камертона, издающих чистые тоны, не отражает состояния слуха таких пациентов. Тишина успокаивает ребенка с СА, делает более восприимчивым к звуку. В домашней обстановке ребенок реагирует на тихие шумы (шум отворяемой двери, шаги входящей матери, звуки при накрывании стола к обеду, тихое обращение со стороны близких людей и т. п.). Все эти наблюдения и дают право родителям утверждать, что ребенок, страдающий СА, имеет хороший слух. В отличие от слабослышащих детей, у детей с СА часто имеется гиперacusia — повышенная чувствительность к звукам, безразличным для окружающих: шум, шуршание, скрип и т. д. Дети воспринимают такие звуки болезненно, возбуждаются и дают на них своеобразную поведенческую реакцию [7].

Дети с СА спонтанно могут повторить отдельные слоги, звукосочетания, слова и короткие фразы, воспринимаемые ими из окружающего мира, но подражание звукам у них непостоянно и во многом зависит от ситуации. Пассивный словарь ребенка часто неустойчив и заметно отстает от активного. Часто ребенок называет предмет в любой ситуации, а узнает его название только избирательно в определенных условиях. Дети с СА продуцируют звуки с нормальной модуляцией и интонациями. Возможна различная степень недоразвития как речеслухового анализатора, так и речедвигательного, чем объясняется многообразие проявлений при нарушении понимания речи. В более тяжелых случаях ребенок совсем не понимает речь окружающих, безразличен к любым речевым и неречевым звуковым раздражителям. В других случаях ребенок понимает отдельные обиходные слова, но теряет их понимание на фоне развернутого высказывания. Иногда ребенку труднее понять отдельные слова, чем фразу целиком. Постепенно ребенок начинает прислушиваться к звукам, в том числе и речевым, но внимание его долгое время остается неустойчивым и истощаемым. Фонематическое восприятие

развивается медленно. Большую роль для детей с СА играет ситуация: дети часто понимают содержание высказываний только в определенном контексте, при изменении формы слов, их порядка, изменения темпа высказывания понимание исчезает [11]. Встречаются дети, которые понимают только то, что могут проговорить сами, и понимают только после такого проговаривания. Проговаривание в момент восприятия приводит к улучшению понимания, вероятно, потому, что подкрепляется кинестезиями от собственного произнесения. Часто дети смотрят в лицо говорящего (зрительное подкрепление).

На всех этапах развития у ребенка с СА отмечают колебания слухового внимания и восприятия: трудности включения и концентрирования внимания, его устойчивости и распределения, повышенная отвлекаемость, истощаемость, прерывистость внимания [7].

При СА собственная речь становится невозможной или искажается. В тяжелых случаях отмечаются двигательное беспокойство, выраженные трудности поведения. Дети пользуются для общения жестами, мимикой, правильно реагируют на изменение интонации, не понимая слов-обращений, игру сопровождают модулированным лепетом. Постепенно ребенок начинает прислушиваться к окружающим звукам, осмысливать некоторые из них, соотносить с определенными явлениями. У ребенка с СА появляются обрывки слов, эмоциональные восклицания, прямо не связанные с ситуацией, но свидетельствующие о речевой активности. Затем развиваются ситуационное, более устойчивое понимание и употребление отдельных

слов и простых словосочетаний. Значение слов, проговариваемых ребенком, неустойчиво. При искажениях звуковой и слоговой структуры слов отмечаются многочисленные поиски, ребенок не уверен в своей речевой продукции и ищет адекватные кинестезии (отсюда стереотипные движения руками и гримасы).

Клинический случай 3

Пациентка К., 18 лет, диагноз «сенсомоторная алалия вследствие эпилепсии, несвоевременное лечение которой привело к развитию умственной отсталости и формированию личности с нарушением социально-бытовой адаптации». Из анамнеза: ребенок от 1-х родов в асфиксии, оценка по шкале Апгар — 1/4 балла. Две недели находилась в отделении патологии, затем выписана домой. Раннее развитие с задержкой. Ходить начала в 2 года. Не говорила до 6 лет. Также отмечалось плохое понимание речи. Должного обследования и лечения не получала. В связи с задержкой развития диагностирован ДЦП. После 2 лет стала получать курсы массажа, лечебной физкультуры, физиолечения. В 6 лет без провоцирующих факторов дебютировали фокальные моторные (фарингооральные) приступы с тяжелым течением, купирующиеся только в отделении реанимации при применении тиопентала. Приступы возникали с частотой 1–2 раза в месяц, вскоре после засыпания. По месту жительства (Московская область) неврологом назначен вальпроат в дозе 30 мг/кг/сут, суточная доза повышалась по мере роста ребенка. На фоне терапии указанные приступы продолжали повторяться. В 9 лет впервые проведен ВЭМ ночного сна, в ходе которого выявлен



Рис. 3. Пациентка К., 9 лет. Электроэнцефалограмма, бодрствование: эпилептиформная активность в виде спайков, острых волн, комплексов острая — медленная волна, представленная в левой центрально-височно-лобной области, периодически с распространением на вертексные отделы, все электроды левого полушария и гомологичные участки правого полушария, с тенденцией к диффузному распространению, амплитудой до 300 мкВ; латерализованные разряды амплитудой до 300 мкВ по электродам левого полушария с преобладанием в центрально-височно-лобной области. По своей морфологии эпилептиформная активность на отдельных эпохах записи сходна с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства

Fig. 3. Patient K., 9 y. o. Electroencephalogram during wakefulness: epileptiform activity (including spikes, sharp waves and sharp-and-slow-wave complexes) with an amplitude of up to 300 μ V is detected in the centrotemporofrontal area with occasional spreading to vertex areas, all leads from the left hemisphere and homologous areas of the right hemisphere with a tendency for diffuse spread. Lateralized discharges with an amplitude of up to 300 μ V are primarily registered in the centrotemporofrontal area of the left hemisphere. Some detected patterns of epileptiform activity were similar to benign epileptiform discharges of childhood



Рис. 4. Пациентка К., 9 лет. Электроэнцефалограмма, сон: эпилептиформная активность в виде спайков, острых волн, комплексов острая — медленная волна, представленная в левой центрально-височно-лобной области, периодически с распространением на вертексные отделы, все электроды левого полушария и гомологичные участки правого полушария, с тенденцией к диффузному распространению, амплитудой до 300 мкВ; латерализованные разряды амплитудой до 300 мкВ по электродам левого полушария с преобладанием в центрально-височно-лобной области; короткие диффузные разряды низкой степени билатеральной синхронизации, имеющие региональное начало и амплитудное преобладание в левой лобно-центрально-височной области. Индекс представленности эпилептиформной активности достигает 90—100 % на некоторых эпохах записи

Fig. 4. Patient K., 9 y. o. Electroencephalogram during sleep: epileptiform activity (including spikes, sharp waves, and sharp-and-slow-wave complexes) with an amplitude of up to 300 μ V is detected in the centroparietofrontal area with occasional spreading to vertex areas, all leads from the left hemisphere and homologous areas of the right hemisphere with a tendency for diffuse spread. Lateralized discharges with an amplitude of up to 300 μ V are primarily registered in the centroparietofrontal area of the left hemisphere. Short-interval diffuse discharges with onset from several regions, characterized by low degree of bilateral synchronization and amplitude predominance in the centroparietofrontal area can also be observed. In some epochs, the index of epileptiform activity reaches 90—100 %

электрический эпилептический статус медленного сна (рис. 3, 4). МРТ головного мозга: структурных нарушений не выявлено. Пациентка впервые проконсультирована эпилептологом, к терапии добавлен этосуксимид. В 11 лет приступы купированы. В 16 лет противосудорожная терапия отменена в связи со стойкой ремиссией. В неврологическом статусе: легкий псевдобульбарный синдром, парезов нет, ходит устойчиво. Брадикинезия. Координаторных нарушений нет. Речь короткими фразами, активный словарный запас в пределах 100 слов. Обучается в коррекционной школе VIII вида по индивидуальной программе. Навыки самообслуживания развиты достаточно, опрятна, но нуждается в постоянном уходе.

Эхолалия. Нарушенное восприятие звуков приводит к недифференцированному проговариванию: в спокойной обстановке ребенок бессвязно воспроизводит известные ему слова, повторяет выражения, кем-либо произнесенные. Отмечаются персеверации услышанного или произнесенного слова, словосочетания. При этом ребенок хорошо передает интонацию услышанного, но повторяемые слова (эхолалии) не осмысливаются и не закрепляются для дальнейшего использования. Эхолалии являются имитацией речи без смысловой нагрузки.

При легкой степени СА у ребенка формируется собственная речь; дети говорят легко, плавно, без напряжения, не задумываясь о подборе слов, точном выражении мысли, построении предложений,

не замечают допущенных ошибок. Речевая продукция детей остается вне их контроля, встречается неадекватность высказываемого. Бедность речи связана с низким объемом восприятия, с подбором правильного варианта высказывания. Высказывания ребенка не точны по содержанию и ошибочны по форме, характеризуются обилием парафазий (замен), пропусков звуков и частей слов, персевераций, контаминаций (часть одного слова соединяется с частью другого слова). В целом речь ребенка с СА может быть охарактеризована как повышенная речевая активность на фоне пониженного внимания к речи окружающих и отсутствия контроля за своей речью. Грубо искаженная речь не может стать для ребенка средством общения, в результате развиваются нарушения личности: разнообразные трудности в поведении, особенности эмоционально-волевой сферы, вторичная задержка психического развития, нередко выявляются аутистические проявления.

Таким образом, для детей с СА характерны следующие особенности:

- замедленность слухового восприятия (не сразу воспринимает обращенную речь), прерывистость внимания и восприятия (то слышит, то не слышит; в результате из фразы, состоящей из знакомых ребенку слов, могут восприниматься только отдельные слова), неустойчивость внимания, повышенная отвлекаемость на внешние раздражители;

- расхождение между уровнем снижения слуха и уровнем развития речи. В дальнейшем наблюдается повышенная речевая активность на фоне сниженного контроля своей дефектной речи;
- несоответствие между пониманием речи и активным словарным запасом: активный словарь более устойчив по сравнению с пассивным;
- более легкое овладение письменной речью по сравнению с устной, лучшее развитие зрительного восприятия речи по сравнению со слуховым.

Диагностика. Установление контакта с ребенком, особенно в незнакомой для него обстановке, вызывает трудности. При первичном осмотре ребенок может быть возбужден (беспорядочно ходит по кабинету, не реагирует на замечания, кричит) или заторможен (стеснителен, прячется на руках у матери). Тот же ребенок в привычной домашней обстановке может быть спокоен, внимательно смотрит на окружающих, много лепечет. Лепет интонационно окрашен, в нем можно обнаружить обрывки услышанных слов, восклицаний, но они не связаны с ситуацией. Для привлечения внимания ребенка с СА недостаточно звукового обращения, необходимо попасть в поле его зрения, применить тактильный контакт (например, прикоснуться, повернуть к себе его голову). Дифференциальный диагноз при первичном осмотре проводится между тугоухостью, умственной отсталостью, ранним детским аутизмом [12].

Дифференциальная диагностика алалии и других нарушений, приводящих к искажению онтогенеза речи, представлена в табл. 1–4.

Прогноз. Дети с СА со временем начинают читать, но не понимают прочитанного. По мере развития речи (в том числе улучшения понимания собственной речи) чтение делается все более осмысленным. Обычно дети с СА начинают читать раньше, чем хорошо говорить. Если не направлять и не развивать их чтение, оно становится автоматическим, с неправильными ударениями и грубым искажением слов (дислексия). Для развития осмысленного чтения важно, чтобы в тексте было много сопровождающих рисунков, которые соответствуют смыслу текста, в конце текста должны быть вопросы, на которые нужно ответить, а затем найти в тексте слово, выражение, фразу, подтверждающие правильность ответа. При этом закрепляется понятие новых слов и выражений, текст понимается правильно [6].

При письме персистируют ошибки, характерные для устной речи (замена букв, нарушение звуко-буквенного анализа — дисграфия).

При алалии легкой степени ребенок без труда посещает массовый детский сад, успешно учится в школе. Его речь развернутая, правильная, но характерна истощаемость слухового внимания (ребенок быстро отвлекается при чтении вслух, его часто считают непослушным), поэтому нельзя перегружать ребенка ни количеством нового материала, ни темпом его подачи, ни его сложностью. Если во время занятий утерян контакт с ребенком, занятие должно прерываться, а если после перерыва контакт не удастся восстановить, занятие нужно закончить.

Ребенку с СА нельзя посещать массовый детский сад или коррекционный сад для детей с задержкой психоречевого развития, так как используемые

Таблица 1. Дифференциальная диагностика моторной алалии и нарушений речевого развития вследствие нарушения слуха
Table 1. Differential diagnosis of motor alalia and speech disorders associated with hearing impairment

Критерий сравнения Comparison criteria	Алалия Alalia	Нарушение речевого развития вследствие нарушения слуха Speech disorder due to hearing impairment
Слух Hearing	В норме Normal	Нейросенсорное нарушение слуха (агнозия звуков речи) Sensorineural hearing impairment (speech agnosia)
Самостоятельное овладение этапами становления речи Independent acquisition of speech patterns at different stages	Отдельные появления простых слов и звуковых комплексов Separate simple words and sound complexes	«Затухание» на стадии лепета “Attenuation” at the prattling stage
Экспрессивная речь Expressive speech	Наличие отдельных корней, псевдослов, звукоподражаний Expressive speech is represented by separate roots, pseudowords, onomatopoeia	Экспрессивная речь (в случае отсутствия специального обучения и адекватного слухопротезирования) представлена отдельными звуковыми комплексами Expressive speech (in the absence of special training and adequate hearing aid) is represented by separate sound complexes

Таблица 2. Дифференциальная диагностика моторной алалии и задержки речевого развития

Table 2. Differential diagnosis of motor alalia and speech delay

Критерий сравнения Comparison criteria	Алалия Alalia	Задержка речевого развития Speech delay
Темповая задержка речевого развития Temporal delay of speech development	Темповая задержка речевого развития сочетается с нарушениями структурно-функциональной стороны речи Temporal delay of speech development combined with structural and functional speech impairments	Темповая задержка корректируется в соответствии со структурой онтогенеза речевого развития Temporal delay is corrected in accordance with the structure of speech ontogenesis
Формирование лингвистической компетенции Formation of a linguistic competence	Не формируется без коррекционной помощи Can not be formed without correctional assistance	Ребенок может самостоятельно усвоить простые грамматические нормы родного языка Children can grasp simple grammatical rules of the native language
Импрессивная речь Impressive speech	Затруднено понимание грамматических изменений слов, смешивает схожие по звучанию слова Children can hardly understand grammatical changes of the words and confuse similar sounding words	Ребенок хорошо понимает обращенную речь, отсутствуют смешения в понимании значений сходно звучащих слов Children understand the speech and do not confuse similar sounding words
Экспрессивная речь Expressive speech	Отмечаются стойкие грубые нарушения структуры слова, фразы и аграмматизмы, усиливающиеся в процессе увеличения словарного запаса Children have rude mistakes in word formation and phrasing, agrammatisms that worsen along with vocabulary increasing	Отсутствуют грубые нарушения структуры слова, фразы и аграмматизмы Children have no rude mistakes in word formation and phrasing, no agrammatisms
Особенности динамики в коррекционной работе Dynamics during correctional intervention	Ребенок не может преодолеть дефект без коррекционного воздействия Children are not able to overcome the defect without correctional intervention	Ребенок способен к самостоятельному овладению речевыми обобщениями Children can acquire speech generalization skills by themselves

Таблица 3. Дифференциальная диагностика моторной алалии и нарушений речи, обусловленных интеллектуальной недостаточностью

Table 3. Differential diagnosis of motor alalia and speech disorders associated with intellectual disabilities

Критерий сравнения Comparison criteria	Моторная алалия Motor alalia	Нарушение речевого развития вследствие интеллектуальной недостаточности Speech disorder due to intellectual disability
Причина патологии Cause of pathology	Форма патологии речевой деятельности, формирующаяся в результате неуспеха в онтогенезе структурно-функциональных закономерностей языка при сохранности неречевых психических процессов Speech disorder is a result of failure in learning structural and functional regularities of the language, whereas non-verbal and mental processes remain normal	Нарушения развития речи — результат патологии познавательной деятельности Speech disorder is a result of impaired cognitive activity
Предречевое развитие Prespeech development	Соответствует возрасту Age-appropriate	Позднее появление гуления, лепета Delayed cooing
Динамика развития речи Dynamics of speech improvement	Дети спонтанно речью не овладевают, нет скачков в темпе развития речи Children do not acquire spontaneous speech patterns and have no leaps in speech development	К 6–7 годам на основе подражания дети овладевают простым грамматическим стереотипом; по мере овладения стереотипом темп овладения речью ускоряется By the age of 6–7 years, children acquire simple grammatical stereotypes through imitation; along the acquisition of stereotypes, speech development goes quicker

Таблица 4. Дифференциальная диагностика моторной и сенсорной алалии

Таблица 4. Differential diagnosis of motor alalia and sensory alalia

Критерий сравнения Comparison criteria	Моторная алалия Motor alalia	Сенсорная алалия Sensory alalia
Восприятие речи Speech perception	Сохранено на перцептивном уровне Speech perception is remains on the perceptual level	Грубо нарушено Severely impaired
Понимание речи Speech understanding	Соответствует возрасту, возможно без опоры на зрительное восприятие артикуляции Speech understanding is age-appropriate, may be without relying on visual perception of articulation	Грубо нарушено, может незначительно улучшаться при зрительном восприятии артикуляции говорящего Speech understanding is significantly impaired; it can be slightly improve by visual perception of the speaker's articulation
Слуховое внимание Auditory attention	Сохранено Present	Нарушено Impaired
Эхолалия Echolalia	Отсутствует Absent	Присутствует Present
Повторение услышанного Repeating	Ребенок затрудняется повторить слово, фразу Children experience difficulties in repeating words and phrases	Ребенок повторяет, не понимая смысла проговоренного слова Children can repeat without understanding
Коммуникация Communication	Отмечается стремление к языковой коммуникации (вербальной и невербальной) Children seek communication (verbal and nonverbal)	Отмечается нежелание (и невозможность) вступать в общение Children are reluctant (and unable) to communicate
Мимико-жестикulatoryная речь Mimics and gesticulation	Активное использование жестов, выразительная мимика Children actively use gestures and have mimics	Отсутствие жестов и амимичность или невыразительность мимики Children have no gestures and mimics or have inexpressive mimics
Наличие компенсаторных средств Compensatory actions	Мелодика, звукоподражания Melody, onomatopoeia	Отсутствие компенсаторных средств None
Динамика улучшения речи Dynamics of speech improvement	Отмечается динамика в овладении речью при ее спонтанном или направленном формировании Children have good dynamics of speech development during spontaneous or directed speech formation	Крайне низкий темп при направленном формировании речи Extremely low temp of directed speech formation

там методики занятий не соответствуют необходимым. Мало чем может помочь и логопед в поликлинике. Занятия с ребенком, страдающим алалией, должен проводить дефектолог в специализированном центре речевой патологии, в рамках которого есть возможность консультации невролога и применения своевременных методов диагностики.

Влияние СА не только на общее развитие ребенка, но и на формирование его характера требует как можно более раннего специального

психолого-педагогического воздействия. Только ранняя помощь может дать шанс ребенку с алалией получить образование, соответствующее его интеллекту.

Коррекционная работа при алалии носит комплексный характер и планируется с обязательным учетом данных педагогического эксперимента и дополнительных обследований (МРТ, ВЭМ с включением ночного сна, консультация психиатра), направленных на исключение других, сходных по клиническим проявлениям, состояний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. Под ред. А.А. Скоромца. М.: Издательство Панфилова, БИНОМ, 2013. 1036 с. [Aicardi J., Bax M., Gillberg C. Diseases of the nervous system in childhood. Transl. from Engl. by A.A. Skoromets. Moscow: Panfilov's Publishing Center, BINOM, 2013. 1036 p. (In Russ.)].
2. Горбачевская Н.Л., Якупова Л.П. Особенности формирования ЭЭГ у детей с психической патологией. В кн.: Аутизм в детстве. М.: Медицина, 1999. С. 160–189. [Gorbachevskaya N.L., Yakupova L.P. Specific features of EEG in children with mental disorders. In: Autism in childhood. Moscow: Meditsina, 1999. Pp. 160–189. (In Russ.)].
3. Гузева В.И. Руководство по детской неврологии. 3-е изд. М.: Мед. информ. агентство, 2009. 640 с. [Guzeva V.I. Pediatric neurology: guidelines. 3rd edn. Moscow: Medical Information Agency, 2009. 640 p. (In Russ.)].
4. Заваденко Н.Н., Козлова Е.В., Шедеркина И.О. Дисфазия развития: исходы к школьному возрасту по данным ретроспективного исследования. Вопросы практической педиатрии 2013;8(6):56–9. [Zavadenko N.N., Kozlova E.V., Schederkina I.O. Developmental dysphasia: outcomes by the school age according to the results of a retrospective study. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics 2013;8(6):56–9. (In Russ.)].
5. Корнев А.Н. Основы логопатологии детского возраста: клинические и психологические аспекты. СПб.: Речь, 2006. 380 с. [Kornev A.N. Speech disorders in children: clinical and psychological aspects. Saint Petersburg: Rech, 2006. 380 p. (In Russ.)].
6. Логопедия: учебник для студентов дефектологических факультетов педагогических высших учебных заведений. Под ред. Л.С. Волковой. 5-е изд. М.: Гуманитарный изд. центр «ВЛАДОС», 2009. 703 с. [Speech therapy: a course book for students of defectological faculties of pedagogical institutions. Ed. by L.S. Volkova. 5th edn. Moscow: Humanitarian publishing center "VLADOS", 2009. 703 p. (In Russ.)].
7. Мاستюкова Е.М. Онтогенетический подход к структуре дефекта при моторной алалии. Дефектология 1981;6:13. [Mastyukova E.M. Ontogenetic approach to the defect structure in motor alalia. Defektologiya = Defectology 1981;6:13. (In Russ.)].
8. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб.: Аддис, 1994. 300 с. [ICD-10. Classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria. Saint Petersburg: Addis, 1994. 300 p. (In Russ.)].
9. Микадзе Ю.В. Нейропсихология детского возраста: учебное пособие. СПб.: Питер, 2012. С. 115–127. [Mikadze Yu.V. Pediatric neuropsychology: a tutorial. Saint Petersburg: Piter, 2012. Pp. 115–127. (In Russ.)].
10. Немкова С.А., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И. и др. Детский церебральный паралич: диагностика и коррекция когнитивных нарушений: учебно-методическое пособие. М.: Педиатр, 2012. 62 с. [Nemkova S.A., Namazova-Baranova L.S., Maslova O.I. et al. Infantile cerebral palsy: diagnosis and correction of cognitive disorders: a tutorial. Moscow: Pediatr, 2012. 62 p. (In Russ.)].
11. Пятница Т.В. Логопедия в таблицах, схемах, цифрах. Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. 173 с. [Pyatnitsa T.V. Speech therapy: tables, charts, figures. Rostov-on-Don: Feniks, 2013. 173 p. (In Russ.)].
12. Филичева Т.Б. Особенности формирования речи у детей дошкольного возраста: монография. М., 2000. 314 с. [Filicheva T.B. Speech development in preschoolers: a monograph. Moscow, 2000. 314 p. (In Russ.)].

Пароксизмальные нарушения у детей при заместительной терапии витамином В₁₂

М.В. Бархатов^{1, 2}, С.О. Фалалеева^{2, 3}, Е.В. Шишкина¹, Ю.Е. Денисова²,
Е.В. Борисова², А.И. Красицкий², Н.Ю. Макаревская²

¹Кафедра нервных болезней, медицинской реабилитации с курсом ПО лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 660074 Красноярск, ул. Академика Киренского, 2А;

³Кафедра детских болезней с курсом ПО педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Михаил Валерьевич Бархатов bmv73@mail.ru

Врожденный дефицит витамина В₁₂ у детей — нередкое нарушение метаболизма, известное в педиатрической практике. Клинические симптомы этого заболевания многообразны и включают различные проявления как со стороны соматической, так и нервной системы. Основной признак В₁₂-дефицита — регресс психомоторного развития с выраженными трофическими нарушениями и изменениями со стороны внутренних органов. При отсутствии своевременной заместительной терапии витамином В₁₂ у детей быстро наступают необратимые нарушения, которые могут привести к летальному исходу, но своевременное парентеральное введение витамина В₁₂ может восстановить исходный уровень развития. Авторы представляют наблюдение пациента в возрасте 1 год 4 мес, у которого в возрасте 8 мес были диагностированы В₁₂-дефицитная анемия и В₁₂-дефицитное состояние и назначена терапия витамином В₁₂. На этом фоне у ребенка развились различные пароксизмы, которые были расценены как эпилептические, и на фоне лечения антиэпилептическими препаратами была достигнута клиническая ремиссия с нормальным психомоторным развитием ребенка.

Ключевые слова: дефицит витамина В₁₂, заместительная терапия витамином В₁₂, приступы на фоне введения витамина В₁₂

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-43-49

PAROXYSMAL DISORDERS IN CHILDREN RECEIVING SUBSTITUTION THERAPY WITH VITAMIN B₁₂

M.V. Barkhatov^{1, 2}, S.O. Falaleeva^{2, 3}, E.V. Shishkina¹, Yu.E. Denisova², E.V. Borisova², A.I. Krasitskiy², N.Yu. Makarevskaya²

¹Department of Nervous System Diseases and Medical Rehabilitation, Faculty of General Medicine, Prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²Krasnoyarsk Regional Clinical Center of Maternity and Childhood; 2A Akademika Kirenskogo St., Krasnoyarsk 660074, Russia;

³Department of Childhood Diseases, Faculty of Pediatrics, Prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Congenital deficiency of vitamin B₁₂ in children is a frequent metabolic disorder in pediatric practice. The disease has multiple symptoms, including various somatic and nervous manifestations. The main symptom of vitamin B₁₂ deficiency is the regression of psychomotor development with significant trophic impairments and changes in the internal organs. Without substitution therapy with vitamin B₁₂, these children quickly develop irreversible disorders that can lead to death, whereas timely parenteral administration of vitamin B₁₂ can ensure the restoration of the initial development level. We describe a patient aged 1 y. o. 4 months, who was diagnosed with vitamin B₁₂ deficiency anemia and general vitamin B₁₂ deficiency at the age of 8 months; as a result, the child developed various paroxysms that were considered to be epileptic. The patients started to receive vitamin B₁₂ and antiepileptic drugs, which helped to achieve clinical remission with normal psychomotor development.

Key words: vitamin B₁₂ deficiency, substitution therapy with vitamin B₁₂, seizures in response to vitamin B₁₂ injections

В медицинской литературе достаточно полно описаны случаи дефицита витамина В₁₂ у детей, приводящие к гематологическим и неврологическим нарушениям. Витамин В₁₂ — незаменимый и необходимый компонент метаболизма, и в норме человек

получает его только алиментарным путем. Витамин В₁₂ содержится в таких продуктах, как мясо, рыба, яйца и молоко. Во время беременности витамин В₁₂ хорошо проникает через плаценту и накапливается в печени плода. Его запасов у новорожденного может

хватить на несколько самостоятельных месяцев жизни, но при стечении определенных обстоятельств (дети, рожденные от матерей с анемией, матери на строгой вегетарианской диете, с генетическими нарушениями, дифиллоботриозом) может развиваться клинический дефицит витамина B_{12} [5, 6, 24].

Клинические проявления нарушений разных этапов метаболизма витамина B_{12} очень схожи и включают мегалобластную анемию, нарушения питания и кормления, задержку психомоторного развития или его регресс, возбудимость, слабость, диффузную гипотонию, атаксию, апатию, тремор, гиперкинезы, судороги, микроцефалию и атрофию мозга [1, 11]. Также описаны случаи эпилепсии, протекавшей по типу синдрома Веста с регистрацией модифицированной гипсаритмии и регрессом развития в 9 мес после манифестации инфантильных эпилептических спазмов, без макроцитарной анемии и с полным регрессом всей патологической симптоматики после обнаружения B_{12} -дефицита и его коррекции [8]. Задержка с постановкой диагноза и позднее начало лечения дефицита витамина B_{12} могут привести к необратимому психомоторному регрессу и неврологическим нарушениям. Так, некоторые исследования показывают, что в случае начала терапии позднее, чем через 12 мес после манифестации заболевания, неврологические изменения необратимы, несмотря на проводимую последующую коррекцию [14, 19].

В своей практике мы столкнулись с редким случаем появления эпилептических приступов в ответ на заместительную терапию витамином B_{12} с целью коррекции установленного B_{12} -дефицита у 8-месячного ребенка с мегалобластной анемией. По данным мировой литературы, данное состояние встречается очень редко, и его эпидемиология не установлена. В статье G. Benbir и соавт. (2005) описаны 3 случая появления эпилептических приступов у детей после заместительного введения витамина B_{12} [4]. В этих клинических наблюдениях помимо задержки развития разной степени тяжести у детей в период терапии витамином B_{12} регистрировались эпилептические приступы по типу миоклонических и клонических, сопровождавшиеся наличием икталных и интерикталных региональных или мультирегиональных эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) вплоть до эпилептического статуса. У описанных детей приступы манифестировали на 4–11-е сутки введения витамина B_{12} . Терапия клоназепамом оказалась эффективной в отношении приступов у всех детей уже на 2-й неделе применения препарата, однако интерикталные изменения на ЭЭГ могли сохраняться в течение 1 года после первичной диагностики эпилептических приступов.

Патогенез эпилепсии при дефиците витамина B_{12} изучен недостаточно, а причины возникновения

эпилептиформной активности при заместительном введении витамина B_{12} неизвестны, существует лишь несколько теорий. Общим для всех теорий является объяснение возникновения эпилептических приступов изменением плазменной концентрации аминокислот и избыточной активацией путей метаболизма витамина B_{12} , ранее неактивных [12]. Некоторые из исследований, проведенных на мышах, указывают, что гомоцистеин (серосодержащая аминокислота) может вызывать эпилептические приступы [16–18]. Также в опытах было показано антиэпилептическое действие антагонистов глутамата на проконвульсивное влияние гомоцистеина [9, 10]. Также существует предположение, что распад миелина (вследствие дефицита витамина B_{12}) может вызывать большую восприимчивость нервной клетки к глутамату, что, в свою очередь, может запускать эпилептический каскад [2].

С другой стороны, существует мнение, что возникновение миоклонуса и тремора у детей в ответ на терапию витамином B_{12} при его дефиците не имеет отношения к эпилепсии и должно рассматриваться как транзиторная ситуация, не нуждающаяся в противосудорожной терапии [7, 13]. В статье турецких исследователей А. Tosun и соавт. (2011) описываются 2 клинических случая появления миоклонуса лица, рук, языка, ног у младенцев на 5-й день заместительной терапии витамином B_{12} . На ЭЭГ эпилептиформных изменений выявлено не было, на основании чего исследователи опровергли эпилептическую природу миоклонуса и назначили пациентам пираретам, который в течение недели прекратил пароксизмы [23]. Необходимо заметить, что отсутствие эпилептиформных изменений на рутинной ЭЭГ не опровергает диагноз эпилепсии, а назначение пираретама может быть эффективным при эпилепсиях с миоклоническими эпилептическими приступами [15]. Ниже мы описываем собственное клиническое наблюдение ребенка с приступами в ответ на заместительную терапию витамином B_{12} .

Пациент К.Е., 1 год 4 мес. В возрасте 8 мес поступил в отделение патологии детей раннего возраста КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» с жалобами на выраженную вялость, отсутствие интереса к окружающим лицам и предметам, отсутствие активных движений в руках и ногах, утрату приобретенных моторных навыков, поперхивания при кормлении, задержку стула (до 1 раза в неделю), рвоту фонтаном 1 раз в день в течение последних 2 мес, выраженное уменьшение массы тела. Вышеуказанные жалобы развились постепенно в течение последних 2 мес. Из анамнеза: ребенок от 3-й беременности, 3-х родов. Беременность протекала на фоне умеренной преэклампсии II половины. Старшие дети (возраст 13 лет и 2,5 года) здоровы. Роды срочные, через естественные пути. Масса



Рис. 1. Пациент К.Е., 8 мес. Диагноз: B_{12} -ассоциированные судороги на фоне заместительной терапии дефицита витамина B_{12} . Результаты мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга: суб- и супратенториальные структуры не смещены; неравномерно расширены субарахноидальные пространства по поверхности височных, лобных и теменных долей; желудочки мозга (III, IV и боковые) не расширены; участков патологической плотности в веществе мозга не выявлено; деструктивные и травматические изменения в костях свода и основания черепа не определяются

Fig. 1. Patient K.E., 8 months. Diagnosis: vitamin B_{12} -associated seizures during the substitution therapy of vitamin B_{12} deficiency. A multislice computed tomography scan of the brain: sub- and supratentorial brain structures are not displaced; subarachnoid spaces are unevenly dilated on the surface of the temporal, frontal and parietal lobes; brain ventricles (III, IV and lateral) are not dilated; no areas of pathological thickening were detected in the brain tissue; no destructive or traumatic changes in the calvarial and basal skull bones were observed

тела при рождении — 3950 г. Оценка по шкале Апгар — 9/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Голову держит с 1-го месяца, переворачивается с 4 мес. С рождения на грудном вскармливании. Прикормы не введены в связи с развитием настоящего заболевания. Получает профилактику рахита (витамин D в дозе 1000 МЕ) с 1-месячного возраста. Перенес острый гнойный отит в 1,5 мес.

При поступлении состояние ребенка расценено как очень тяжелое. Аппетит снижен. В соматическом статусе: кожные покровы очень бледные с восковидным оттенком, гиперпигментация кожи мошонки, сосков, подмышечных областей. Подкожно-жировой слой уменьшен, тургор тканей снижен. Слизистая оболочка полости рта, языка малинового цвета. Афтозный стоматит. Живот асимметрично увеличен в объеме в нижней трети за счет контурирующих петель кишечника (каловый завал). Край печени пальпаторно на 4 см ниже реберной дуги. Стул с частотой 1 раз в неделю, зеленого цвета, замазкообразной консистенции. Мочеиспускание редкое. В неврологическом статусе: ребенок в сознании, очень негативен, беспокоен, раздражителен, наблюдаются явления гиперестезии кожи. Поперхивается при кормлении. Глоточный рефлекс живой. Мышечный тонус в конечностях низкий. Сухожильные рефлексы снижены. Брюшные рефлексы симметричны, ослаблены. Удерживает голову, редко переворачивается в обе стороны, не сидит, не садится самостоятельно, не встает. Фактически двигательная активность представлена только движением головы в стороны. Лепет ослаблен.

Исходя из жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра при поступлении был очерчен следующий круг дифференциального поиска: порок развития желудочно-кишечного тракта, врожденная дисфункция коры

надпочечников, дегенеративное заболевание нервной системы. Начато параклиническое обследование согласно заподозренным заболеваниям.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга при поступлении: явления атрофии лобно-височно-теменных долей. Участков патологической плотности в веществе мозга не выявлено. Деструктивные и травматические изменения в костях свода и основания черепа не определяются (рис. 1). Видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) сна при поступлении: эпилептиформная активность не регистрируется. Клинический анализ крови: анемия легкой степени тяжести (макроцитарная гиперхромная): гемоглобин 101 г/л, эритроциты $2,5 \times 10^{12}/л$, гематокрит 27 %, средний объем эритроцитов 111,5 фл (норма 80–100), среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците 40,3 пг (норма 22,0–32,7), приблизительная концентрация гемоглобина в крови 36,1 г/л (норма 32–36), ширина распределения эритроцитов по объему 28,9 % (норма 11,5–12,0), лейкоциты $5,3 \times 10^9$, нейтрофилы 27,3 %, лимфоциты 61,8 %, моноциты 5,1 %, эозинофилы 5 %, базофилы 0,8 %, тромбоциты $307 \times 10^9/л$, ретикулоциты 11 %. Концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови <150 мг/мл (норма 193–982 мг/мл). Уровень фолатов на момент госпитализации не исследован.

На основании клинических данных и данных лабораторных исследований у ребенка установлен диагноз «авитаминоз витамина B_{12} с тяжелыми неврологическими нарушениями, включая вегетативные расстройства, и развитием мегалобластной анемии». После повторного детального расспроса родителей удалось уточнить анамнез: мать ребенка до 2-й беременности страдала анемией (уровень гемоглобина 90 г/л), не обследована. У сибса (2-го ребенка в семье) в возрасте 5 мес была

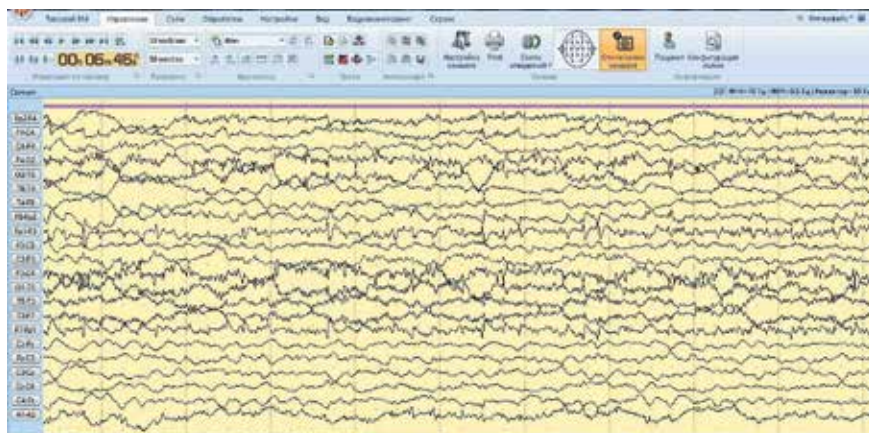


Рис. 2. Пациент К.Е., 8 мес. Диагноз: B_{12} -ассоциированные судороги на фоне заместительной терапии дефицита витамина B_{12} . Результаты видео-электроэнцефалографического мониторингирования сна: над лобными отделами, больше слева, зарегистрированы региональные разряды острых волн, спайков амплитудой до 100–150 мкВ с неравномерным индексом эпилептиформной активности

Fig. 2. Patient K.E., 8 months. Diagnosis: vitamin B_{12} -associated seizures during the substitution therapy of vitamin B_{12} deficiency. The results of video-electroencephalography monitoring during sleep: regional sharp waves and spikes with an amplitude of up to 100–150 μ V with a varying spike-wave index were registered over the frontal lobes (mostly in the left area)

выявлена мегалобластная анемия с положительным эффектом на лечении. Был определен уровень гемоглобина у матери — 115 г/л, уровень концентрации витамина B_{12} в материнской крови <150 мг/мл.

Пациенту начата терапия цианокобаламином (витамином B_{12}) в дозе 5 мкг/кг/сут внутривенно струйно ежедневно.

На 4-е сутки заместительной терапии — резкое ухудшение в состоянии в виде острого развития тяжелого хореомиоклонического синдрома, представленного мелкоразмашистым тремором кистей, предплечий, бедер, миоклонусом мышц лба, век, щек, подбородка, языка. Участие в сокращении мышц губ, языка препятствовало сосанию груди матери. Хореоподобные движения и миоклонус полностью исчезали во сне. В терапию был добавлен

дексаметазон в дозе 0,5 мг 1 раз в сутки внутримышечно в течение 3 сут и левитирацетам в дозе 20 мг/кг/сут в 2 приема. При повторном ВЭМ сна (3 ч записи) на фоне миоклонуса и гиперкинезов регистрируется региональная эпилептиформная активность над лобными отведениями с акцентом слева (рис. 2). В терапии проведена смена левитирацетама на клоназепам в дозе 0,05 мг/кг/сут (0,125 мг в 3 приема).

На 5-е сутки ежедневного введения витамина B_{12} у ребенка зафиксирована стойкая положительная динамика по основному заболеванию: бледность кожи менее выражена, купирована гиперпигментация кожи, исчезла малиновая окраска языка. Значимо возрос аппетит, и был введен прикорм. Ребенок стал активно переворачиваться, сидеть без поддержки, захватывать игрушки,

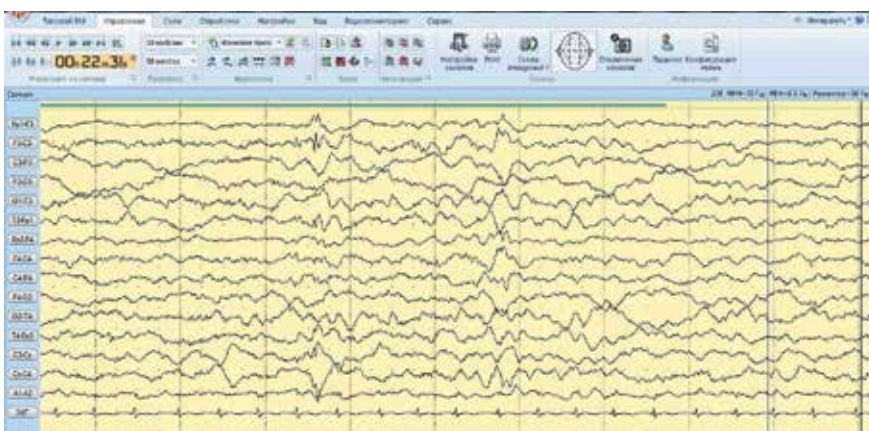


Рис. 3. Пациент К.Е., 9 мес. Диагноз: B_{12} -ассоциированные судороги на фоне заместительной терапии дефицита витамина B_{12} . Результаты видео-электроэнцефалографического мониторингирования сна: над левой лобной областью регистрируются региональные разряды комплексов острая—медленная волна амплитудой до 150–175 мкВ с низким индексом эпилептиформной активности

Fig. 3. Patient K.E., 9 months. Diagnosis: vitamin B_{12} -associated seizures during the substitution therapy of vitamin B_{12} deficiency. The results of video-electroencephalography monitoring during sleep: regional sharp-and-slow wave complexes with an amplitude of up to 150–175 μ V with a low spike-wave index were registered over the left frontal area



Рис. 4. Пациент К.Е., 1 год 4 мес. Диагноз: B_{12} -ассоциированные судороги на фоне заместительной терапии дефицита витамина B_{12} . Результаты мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга: суб- и супратенториальные структуры не смещены; субарахноидальные пространства неравномерные по поверхности височных и лобных долей; нерезко расширены боковые желудочки, III и IV желудочки не расширены; структурных изменений вещества головного мозга не выявлено; деструктивные и травматические изменения в костях свода и основания черепа не определяются

Fig. 4. Patient K.E., 1 year and 4 months. Diagnosis: vitamin B_{12} -associated seizures during the substitution therapy of vitamin B_{12} deficiency. A multislice computed tomography scan of the brain: sub- and supratentorial brain structures are not displaced; subarachnoid spaces are unevenly dilated on the surface of the temporal and frontal lobes; lateral brain ventricles are slightly dilated, III and IV ventricles are not dilated; no structural changes in the brain tissue were detected; no destructive or traumatic changes in the calvarial and basal skull bones were observed

смеяться. Рвота полностью купирована. Стул стал регулярным, ежедневным.

На 6-е сутки лечения витамином B_{12} в режиме ежедневных инъекций зафиксировано развитие ретикулоцитарного криза (ретикулоциты 26 %), после чего пациент был переведен на внутримышечные введения витамина B_{12} 1 раз в 2 сут до момента снижения уровня ретикулоцитов, далее — на введение витамина B_{12} 1 раз в неделю по установленной схеме. После этого пациент был выписан домой.

Амбулаторное наблюдение: постепенное снижение выраженности миоклонических и хореических пароксизмов с полным купированием в течение 1 мес. ВЭМ сна (3 ч записи) через 1 мес: регистрируется региональная эпилептиформная активность низкого индекса над левой лобной областью (рис. 3). Пациент продолжил получать клоназепам в дозе 0,05 мг/кг/сут в течение 1,5 мес с постепенным снижением и отменой препарата в течение 4 мес, наблюдался у гематолога. Введение витамина B_{12} продолжалось в установленном режиме.

Катамнестическое наблюдение в возрасте 1 год 4 мес: состояние ребенка с выраженной положительной динамикой в соматическом и неврологическом статусе. Садится самостоятельно с 10 мес, ползает с 10,5 мес, встает с 12 мес, ходит с 1 года 2 мес. Патологических отклонений в соматическом и психоневрологическом статусе нет. Клинический анализ крови — норма. МСКТ головного мозга в 1 год 4 мес: вариант возрастной нормы (рис. 4). ВЭМ сна (3 ч записи): значительная положительная динамика в виде выраженного сокращения индекса эпилептиформной активности (рис. 5).

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует, что начинающаяся задержка развития

ребенка 1-го года жизни в сочетании с нарушением питания, неврологическими проявлениями и, особенно, анемией заставляет провести диагностический поиск в области нарушений метаболизма витамина B_{12} . Вследствие неизвестных причин при заместительной терапии витамином B_{12} могут манифестировать фокальные эпилептические приступы, которые нуждаются в обязательной электрофизиологической и нейрорадиологической диагностике. Ранняя диагностика и лечение B_{12} -дефицитного состояния чрезвычайно важны для благоприятного исхода заболевания и предотвращения необратимых нарушений развития. У нашего пациента по данным МСКТ были диагностированы выраженные атрофические изменения вещества головного мозга в лобно-теменных отделах и области боковых желудочков, которые не определялись на повторной МСКТ уже через 8 мес после начала заместительной терапии витамином B_{12} . Наши данные по диагностике атрофии мозга при B_{12} -дефицитных состояниях у детей не противоречат общемировым клиническим наблюдениям [3, 5, 12, 20–23], однако описаний случаев восстановления атрофических изменений мозга после заместительной терапии витамином B_{12} мы не обнаружили. Возникновение эпилептических приступов при терапии витамином B_{12} у детей возможно, но не требует отмены заместительной терапии. Назначение антиэпилептических препаратов может оказаться эффективным в отношении контроля над приступами (в описанном нами случае применялся клоназепам ограниченным курсом). Мы не можем утверждать, что при отсутствии терапии антиэпилептическими препаратами у детей с эпилептическими приступами на фоне заместительной терапии витамином

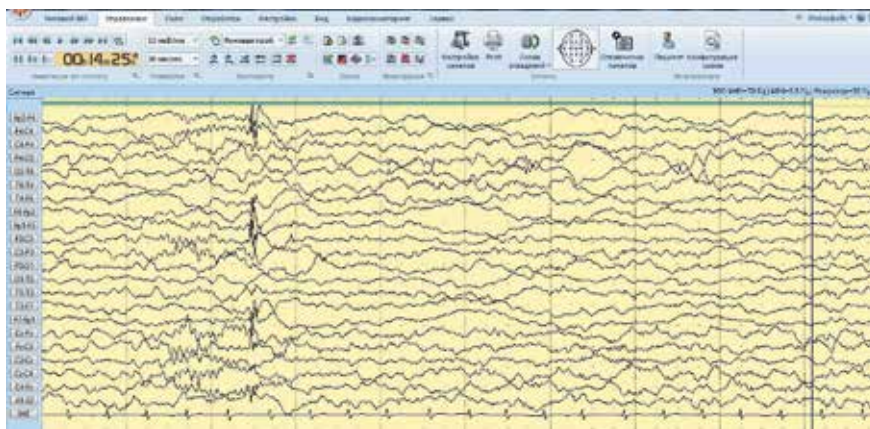


Рис. 5. Пациент К.Е., 1 год 4 мес. Диагноз: B_{12} -ассоциированные судороги на фоне заместительной терапии дефицита витамина B_{12} . Результаты видео-электроэнцефалографического мониторинга сна: признаки эпиптиформных интериктальных изменений в лобных отделах полушарий в виде 2 эпизодических региональных разрядов спайк-волна амплитудой до 250–275 мкВ

Fig. 5. Patient K.E., 1 year and 4 months. Diagnosis: vitamin B_{12} -associated seizures during the substitution therapy of vitamin B_{12} deficiency. The results of video-electroencephalography monitoring during sleep: signs of interictal epileptiform activity in the frontal lobes presented by 2 occasional regional spike-and-wave complexes with an amplitude of up to 250–275 μV

B_{12} возможен неблагоприятный прогноз по формированию эпилепсии в дальнейшем, так же как не можем утверждать, что своевременное начало противосудо-

рожной терапии может повлиять на отдаленный прогноз. Для этого необходимы дальнейшие исследования и длительное катamnестическое наблюдение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Заболевания нервной системы у детей. В 2 т. Т. 1. Пер. с англ. Под общ. ред. А.А. Скоромца. М.: Издательство Панфилова; Бином, 2013. 568 с. [Nervous system diseases at children. In 2 vol. Vol. 1. Transl. from Engl. under gen. ed. of A.A. Skoromets. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; Binom, 2013. 568 p. (In Russ.)].
2. Akaike A., Tamura Y., Sato Y., Yokota T. Protective effects of a vitamin B12 analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. *Euro J Pharmacol* 1993;241(1):1–6. PMID: 7901032.
3. Avci Z., Turul T., Aysun S., Ünal I. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):684–6. PMID: 12949304.
4. Benbir G., Uysal S., Saltik S. et al. Seizures during treatment of vitamin B12 deficiency. *Seizure* 2007;16(1):69–3. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.10.016. PMID: 17150378.
5. Casella E.B., Valente M., de Navarro J.M., Kok F. Vitamin B12 deficiency in infancy as a cause of developmental regression. *Brain Dev* 2005;27(8):592–4. DOI: 10.1016/j.braindev.2005.02.005. PMID: 16310594.
6. Dror D.K., Allen L.H. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008;66(5):250–5. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00031.x. PMID: 18454811.
7. Emery E.S., Homans A.C., Colletti R.B. Vitamin B12 deficiency: a cause of abnormal movements in infants. *Pediatrics* 1997;99(2):255–6. PMID: 9024457.
8. Erol I., Alehan F., Gümüş A. West syndrome in an infant with vitamin B12 deficiency in the absence of macrocytic anemia. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(10):774–6. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00774.x. PMID: 17880648.
9. Folbergrova J. Anticonvulsant action of both NMDA and non-NMDA receptor antagonists against seizures induced by homocysteine in immature rats. *Exp Neurol* 1997;145(2 Pt 1):442–50. DOI: 10.1006/exnr.1997.6464. PMID: 9217080.
10. Folbergrova J., Haugvicova R., Mares P. Behavioral and metabolic changes in immature rats during seizures induced by homocysteic acid: the protective effect of NMDA and non-NMDA receptor antagonists. *Exp Neurol* 2000;161(1):336–5. DOI: 10.1006/exnr.1999.7264. PMID: 10683299.
11. Graham S.M., Arvela O.M., Wise G.A. Long-term neurological consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr* 1992;121(5 Pt 1):710–4. PMID: 1432418.
12. Grattan-Smith P.J., Wilcken B., Procopis P.G., Wise G.A. The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: developmental regression and involuntary movements. *Mov Disord* 1997;12(1):39–46. DOI: 10.1002/mds.870120108. PMID: 8990052.
13. Grech V., Vella C., Mercieca V. Temporary myoclonus with treatment of congenital transcobalamin 2 deficiency. *Pediatr Neurol* 2001;24(1):75–6. PMID: 11182287.
14. Katar S., Nuri O.M., Yaramis A., Ecer S. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B12 deficiency and psychomotor retardation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(9):559–62. DOI: 10.1097/01.mph.0000212958.89091.c0. PMID: 17006260.

15. Khani Y.A., Andermann F., Andermann E. Antimyoclonic efficacy of piracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(7):1145–6. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.04105.x. PMID: 16026569.
16. Kubova H., Folbergrova J., Mares P. Seizures induced by homocysteine in rats during ontogenesis. *Epilepsia* 1995;36(8):750–6. PMID: 7635093.
17. Marangos P.J., Loftus T., Wiesner J. et al. Adenosinergic modulation of homocysteine-induced seizures in mice. *Epilepsia* 1990;31(3):239–46. PMID: 2344840.
18. Mares P., Folbergrova J., Langmeier M. et al. Convulsant action of D,L-homocysteic acid and its stereoisomers in immature rats. *Epilepsia* 1997;38(7):767–76. PMID: 9579903.
19. Monagle P.T., Tauro G.P. Infantile megaloblastosis secondary to maternal vitamin B₁₂ deficiency. *Clin Lab Haematol* 1997;19(1):23–5. PMID: 9146943.
20. Ozdemir O., Baytan B., Gunes A.M., Okan M. Involuntary movements during vitamin B₁₂ treatment. *J Child Neurol* 2010;25(2):227–30. DOI: 10.1177/0883073809333528. PMID: 19525493.
21. Ozer E.A., Turker M., Bakiler A.R. et al. Involuntary movements in infantile cobalamin deficiency appearing after treatment. *Pediatr Neurol* 2001;25(1):81–3. PMID: 11483404.
22. Rasmussen S.A., Fernhoff P.M., Scanlon K.S. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001;138(1):10–7. DOI: 10.1067/mpd.2001.112160. PMID: 11148506.
23. Tosun A. Involuntary movement due to vitamin B12 treatment. *Turk J Hematol* 2011;28(4):317–22. PMID: 11182287.
24. Von Schenck U., Bender-Gotze C., Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B₁₂ deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997;77(2):137–9. PMID: 9301352.

Синдром Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса (описание клинического случая)

А.С. Ольшанская, А.В. Дюжакова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Т.Н. Гузей

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Анна Сергеевна Ольшанская annaolsh@mail.ru

Линейный невус салых желез — редкое спорадическое нейроокулокожное заболевание, характеризующееся триадой симптомов: линейным невусом салых желез, поражением центральной нервной системы и поражением органов зрения. Авторами представлен краткий обзор отечественной и зарубежной литературы и собственное клиническое наблюдение пациентки со специфическим поражением кожи на фоне врожденного синдрома Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса. Проанализированы проблемы дифференциальной диагностики невуса Ядассона с синдромом Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса.

Ключевые слова: факоматоз, синдром Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса, невус Ядассона, поражение глаз, эпилепсия

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-50-55

SCHIMMELPENNING–FEUERSTEIN–MIMS SYNDROME (A CASE REPORT)

A.S. Ol'shanskaya, A.V. Dyuzhakova, N.A. Shnyder, D.V. Dmitrenko, T.N. Guzey

Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Linear nevus sebaceous is a rare sporadic neuro-oculocutaneous syndrome characterizes by a triad of symptoms: linear nevus sebaceous, lesion of the central nervous system and lesion of the organs of vision. The authors present a brief overview of Russian and foreign literature and clinical observation of a patient with a specific skin lesion against the background of the congenital Schimmelpenning–Feuerstein–Mims syndrome. The problems of differential diagnostics of the nevus sebaceous of Jadassohn with the syndrome Schimmelpenning–Feuerstein–Mims are analyzed.

Key words: phacomatosis, Schimmelpenning–Feuerstein–Mims syndrome, nevus sebaceous of Jadassohn, lesion of eye, epilepsy

Синдром линейного невуса салых желез (СЛНСЖ), или синдром Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса, — редкий нейрокожный синдром, характеризующийся сочетанием крупного линейного невуса салых желез (невуса Ядассона), эпилепсии и задержки психического и речевого развития [12]. Данный синдром также часто сопровождается поражением других органов и систем, включая органы зрения, сердечно-сосудистую, мочеполовую и опорно-двигательную системы [2, 6]. Среди аномалий опорно-двигательной системы при СЛНСЖ наиболее часто встречаются сколиоз, пороки развития тазобедренных суставов, верхних и нижних конечностей, рахит, резистентный к приему витамина D. Поражение органов зрения включает врожденную катаракту, гемангиомы, помутнение роговицы, колобомы радужки или сетчатки [11]. По данным литературы, у пациентов с СЛНСЖ эпилепсия и задержка психического и речевого развития встречаются в 67 и 61 % случаев соответственно, офтальмологические аномалии — в 50 %, вовлечение других систем органов — в 61 % случаев. Наиболее частой (72 % случаев) аномалией развития при данном

заболевании является структурная аномалия головного мозга или черепа, включающая увеличение одного из боковых желудочков, гемимегалэнцефалию и асимметрию черепа [12].

Впервые СЛНСЖ был описан Г. Шиммельпеннингом в 1957 г.; в представленном им клиническом случае крупный линейный невус салых желез сочетался с поражением органов зрения, эпилепсией и нарушениями координации [8]. В 1962 г. Р. Фейерштейн и Л. Мимс также описали 2 детей с линейным невусом салых желез в ассоциации с эпилепсией и задержкой психического и речевого развития [3]. Позднее аналогичные клинические проявления были описаны под различными синонимами, такими как синдром линейного невуса салых желез (СЛНСЖ), синдром Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса, факоматоз невуса Ядассона.

Невус салых желез Ядассона (НСЖЯ) — органоидный невус, частое врожденное кожное заболевание с преимущественной локализацией на лице и волосистой части головы [1]. Заболевание клинически проявляется сразу после рождения ребенка в виде желтоватой бляшки неправильной округлой или линейной

формы, с гладкой или несколько папилломатозной поверхностью, как правило, лишенной волос. С наступлением пубертата невус становится более заметным: увеличивается в размерах, поверхность его становится более грубой, бородавчатой [5]. НСЖЯ обусловлен пролиферацией клеток сальных желез, а также, в меньшей степени, других производных кожи (волосных фолликулов, апокриновых желез). По современным представлениям, НСЖЯ — результат дифференцировки плюрипотентных клеток в сторону зрелых сальных и апокриновых структур; именно плюрипотентной природой этих клеток объясняют повышенный риск развития на фоне НСЖЯ других опухолей придатков кожи [1].

СЛНСЖ (код OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) 163 200) является результатом генетического мозаицизма, связанного с мутациями гена *NRAS* (код MIM (Mendelian Inheritance in Man) 164 790) в локусе 1p13.2, гена *HRAS* (код MIM 190 020) в локусе 11p15.5 и гена *KRAS* (MIM 190 070) в локусе 12p12.1. Форма и распределение невуса, а также объем поражения центральной нервной системы (ЦНС) и других систем органов определяются стадией, на которой возник мозаицизм. Изолированный НСЖЯ может быть обусловлен соматическим мозаицизмом в различных генах, включая гены *HRAS* и *KRAS* [6, 7].

Ведение больных с СЛНСЖ должно быть индивидуализировано и направлено на коррекцию имеющихся у пациента симптомов. Наиболее благоприятным является междисциплинарный подход с участием команды специалистов, состоящей из невролога, дерматолога, офтальмолога, ортопеда-травматолога, физиотерапевта и терапевта (педиатра). Возможно хирургическое удаление невуса при подозрении на его малигнизацию или с косметической целью. Эпилептические приступы, как правило, купируются на фоне приема антиэпилептических препаратов (АЭП); при неэффективности медикаментозной терапии может быть рекомендовано нейрохирургическое вмешательство. Также могут потребовать хирургической коррекции скелетные и офтальмологические аномалии. Прогноз для пациентов с СЛНСЖ варьирует и зависит от тяжести связанных с заболеванием аномалий [11].

Офтальмологические аномалии при СЛНСЖ встречаются у 50 % пациентов [9]. Наиболее распространены эпibuльбарная хориома (дермоид или липоидермоид), васкуляризация роговицы, колобома сосудистой оболочки глаза (хориоидеи), диска зрительного нерва и век. Также описаны случаи выявления склеральной или конъюнктивальной остеомы и кальцинатов задних полюсов обоих глаз, которые обнаруживаются при компьютерной томографии орбит и ультразвуковом исследовании глаз. Офтальмологические аномалии, связанные с СЛНСЖ, как правило, не прогрессируют. Раннее хирургическое иссечение эпibuльбарной хориомы

рекомендуется в случаях ее распространения на зрительную зону — роговицу (что приводит к развитию астигматизма), а также при появлении в глазах чувства раздражения. Небольшие области поражения могут быть иссечены. Удаление больших образований может оказаться более сложным и потребовать послойной пластики роговицы или склеры. Случаи злокачественного перерождения эпibuльбарной хориомы встречаются у 20 % больных с СЛНСЖ, поэтому такие пациенты с детского возраста требуют тщательного динамического контроля [10].

В связи с низкой частотой встречаемости этого фактоматоза в популяции (СЛНСЖ относится к орфанным заболеваниям) его диагностика может вызывать определенные трудности как у детских неврологов, так и у ряда других специалистов. С демонстрационной целью представляем клинический случай СЛНСЖ из нашей практики. Информированное согласие родителей пациентки на использование ее данных в научных целях получено.

Клинический случай

Пациентка В., 2 года. Впервые проконсультирована специалистом неврологического центра Университетской клиники (НЦ УК) в возрасте 4 мес (в апреле 2014 г.) в связи с жалобами (со слов родителей) на постоянные обильные срыгивания съеденной пищи, иногда «фонтаном», слабость мышц шеи, рук (преимущественно левой) при сохранности силы мышц нижних конечностей. С 1-го месяца жизни отмечалось появление эпизодов в виде срыгиваний во время бодрствования или дремы через 20 мин после еды или питья в сочетании с насильственным дистоническим поворотом головы в сторону, замиранием взгляда, затруднением контакта, появлением «квакающих» звуков, напоминающих икание, слюнотечение из угла рта. Длительность эпизодов — 2–3 мин. После приступа у ребенка отмечаются общая слабость, вялость, затем сон в течение нескольких часов.

Из анамнеза: ребенок от 1-й беременности (возраст матери — 23 года), протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции во II триместре. Роды в срок (в 40 нед гестации) путем кесарева сечения в условиях спинальной анестезии в связи с развитием признаков внутриутробной гипоксии у плода. После выписки из родильного дома у ребенка возникали частые и обильные срыгивания, приступообразная икота, в связи с чем родители неоднократно обращались к участковому педиатру, совершались попытки замены молочной смеси — без отчетливого клинического эффекта. В возрасте 2 мес (7 июля 2014 г.) в течение дня впервые в жизни 3 вышеописанных приступа развились в положении ребенка лежа на спине через 15–20 мин после кормления (около 12, 16 и 20 ч), приступы протекали однотипно. Родители самостоятельно доставили ребенка в центральную районную больницу, где девочка была осмотрена

дежурным педиатром приемного отделения. На момент осмотра патологии не выявлено, ребенок направлен домой под наблюдение участкового педиатра. В конце июля 2014 г. развился повторный приступ после еды, который протекал тяжелее, с уриной, отмечено появление отеков стоп и голеней с 2 сторон в постприступном периоде. Ребенок был госпитализирован в стационар. Диагностированы предположительно симптоматические фокальные приступы, назначен препарат вальпроовой кислоты (депакин) в дозе 150 мг/сут. На фоне терапии через 2 нед развился повторный приступ.

Наследственный анамнез по факотомозам не отягощен, однако сведения о родословной неполные. Мать пробанда страдает микроаденомой гипофиза, гормонально неактивной, наблюдается у эндокринолога; прием гормональных препаратов во время вынашивания беременности и во время грудного вскармливания отрицает.

Состояние пациентки на момент первичной консультации удовлетворительное, сознание ясное, фон настроения ровный, доброжелательна. На коже лица — крупный плоский линейный пигментный невус, начинающийся с лобной области по центру и слева, с продолжением через левую периорбитальную область, левый глаз, переносицу (больше слева), левую щеку, с расширением и усилением пигментации в области шеи слева; с явлениями шелушения, локальным «выбуханием» мягких тканей в области невуса над поверхностью кожи в виде мелких плотных желтовато-белых узелков размером с просыное зерно. Со слов матери, невус у ребенка присутствует с рождения, но с тенденцией к росту по мере взросления. Отмечаются асимметрия крыльев носа (больше слева), асимметрия роста ресниц (короче слева), шея укорочена, в области шейной складки по передней поверхности слева область мацерации кожи (опрелость) в связи с тем, что девочка чаще несколько поворачивает и наклоняет голову влево. Область алопеции в области затылка. Мышечный тонус аксиальной мускулатуры (мышцы спины,

живота и верхних конечностей) снижен, голову держит неуверенно. Левосторонний гемипарез. При вертикализации ребенка — скрещивание ног, подгибание пальцев ног, тонус мышц нижних конечностей повышен по спастическому типу, больше слева. Рефлексы верхних конечностей снижены, нижних конечностей — умеренные, выше слева. Клонуса нет. Расстройств чувствительности не выявлено. Менингеальных знаков нет. Периодически стридорозное дыхание в положении ребенка лежа на спине.

В связи с подозрением на диагноз нейрокожного синдрома проводилась дифференциальная диагностика между болезнью Реклингхаузена и СЛНСЖ, рекомендовано дополнительное обследование.

По данным ночного видео-ЭЭГ-мониторинга выявлены периодическое фокальное замедление корковой ритмики по лобно-центральному отведению левого полушария и одиночная вспышка с нечетко структурированными комплексами острая — медленная волна частотой 2 Гц, амплитудой до 230 мкВ, длительностью до 1,5 с в лобных отведениях слева, без изменения поведения, двигательных феноменов и пробуждения ребенка.

По результатам проведенной магнитно-резонансной томографии выявлен врожденный порок развития головного мозга (рис. 1): диспластическое увеличение в размерах левого полушария с утолщением коры и отсутствием четкой дифференциации между серым и белым веществом, обеднение сулькации пораженного полушария, диспластическое расширение левого бокового желудочка с явлениями демиелинизации в перивентрикулярном белом веществе. Также обращает на себя внимание открытый характер левой боковой щели. Перивентрикулярно слева определяются участки слабо повышенного сигнала в режиме T2-взвешенных изображений и пониженного — в режиме T1-взвешенных изображений, при использовании последовательности IR (inversion recovery) с толщиной среза 4 мм вышеописанные изменения по сигнальным характеристикам идентичны серому веществу головного мозга, с довольно четкими неровными контурами, несколько деформирующие

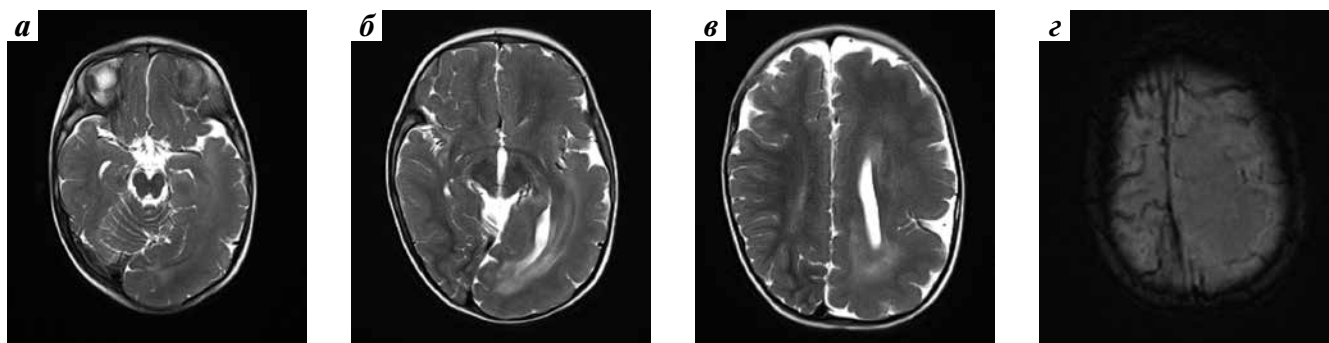


Рис. 1. Пациентка В., 2 года. Диагноз: синдром Шиммельпеннинга—Фейерштейна—Мимса. Магнитно-резонансная томография головного мозга: гемимегалэнцефалия слева (объяснения в тексте)

Fig. 1. Patient V., 2 y. o. Diagnosis: Schimmelpennin—Feuerstein—Mims syndrome. Magnetic resonance image of the brain: left-sided hemimegalencephaly (explanations in the text)



Рис. 2. Пациентка В., 2 года. Диагноз: синдром Шиммельпеннинга—Фейерштейна—Мимса. Линейный невус сальных желез с вовлечением кожи лица, шеи и околоушной области слева (фотографии сделаны А.С. Ольшанской и соавт., 2016)

Fig. 2. Patient V., 2 y. o. Diagnosis: Schimmelpenning—Feuerstein—Mims syndrome. Linear sebaceous nevus involving the skin of the face, neck and left parotid area (pictures taken by A.S. Olshanskaya et al., 2016)

стенки рогов данного желудочка. Боковые желудочки мозга ассиметричные, расширены, передний рог левого бокового желудочка имеет антеро-супралатеральную диспозицию, III желудочек размером до 0,6 см, IV желудочек и базальные цистерны не изменены.

Ребенок проконсультирован дерматологом, врачом-генетиком; установлен диагноз НСЖЯ. Проконсультирован нейрохирургом ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, оперативное вмешательство отложено ввиду высокого риска послеоперационных осложнений. Последующее наблюдение продолжено неврологом по месту жительства.

В декабре 2016 г. — повторное обращение в НЦ УК в связи со срывом достигнутой медикаментозной ремиссии эпилептических приступов (длительность ремиссии — 8 мес) на фоне политерапии АЭП (депакин и кепра), также жалобы на задержку речевого развития, гиперактивность, нарушения сна и агрессивность в день возникновения приступов, увеличение в объеме и усиление пигментации невуса в области лица и шеи. Неврологический статус: состояние ребенка по соматическому статусу удовлетворительное, сознание ясное, на момент консультации приступов не зарегистрировано, речевое развитие с задержкой, однако, со слов родителей, девочка произносит до 10–15 двусложных слов. Гиперактивна, неусидчива, на уговоры реагирует адекватно, но непродолжительно, любознательна, охотно идет на контакт с врачом, доброжелательна. Кожные покровы лица с крупным плоским гладким линейным пигментным невусом, начинающимся с лобной области

по центру и слева, с продолжением через левую периорбитальную область, левый глаз, переносицу (больше слева), левую щеку, с расширением и усилением пигментации в области шеи слева (рис. 2), вовлечением волосистой части головы (рис. 3), с явлениями шелушения, локальным «выбуханием» мягких тканей над поверхностью кожи в виде мелких плотных желтовато-белых узелков размером с просыное зерно. Черепно-мозговые нервы: зрачки округлые, без асимметрии сторон, сходящееся косоглазие слева, за игрушкой следит, слух сохранен, расстройств чувствительности на лице нет, мимическая мускулатура интактна, бульбарных нарушений нет. Двигательная сфера: самостоятельная ходьба сформирована, неустойчивость при ходьбе, уверенно ходит с поддержкой за руку, центральный гемипарез справа со снижением



Рис. 3. Пациентка В., 2 года. Диагноз: синдром Шиммельпеннинга—Фейерштейна—Мимса. Линейный невус сальных желез с вовлечением волосистой части головы (фотография сделана А.С. Ольшанской, 2016)

Fig. 3. Patient V., 2 y. o. Diagnosis: Schimmelpenning—Feuerstein—Mims syndrome. Linear sebaceous nevus involving the scalp (picture taken by A.S. Olshanskaya, 2016)



Рис. 4. Пациентка В., 2 года. Диагноз: синдром Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса. Поражение органа зрения: линейный невус сальных желез периорбитальной области и волосяных фолликулов верхнего века левого глаза, мадароз ресниц левого глаза (фотография сделана А.С. Ольшанской, 2016)

Fig. 4. Patient V., 2 y. o. Diagnosis: Schimmelpenninck — Feuerstein — Mims syndrome. Eye lesions: linear sebaceous nevus involving the periorbital area and follicles of the left upper eyelid, left-sided madarosis (picture taken by A.S. Olshanskaya, 2016)

мышечной силы в правых конечностях до 4 баллов, анизорефлексия с преобладанием рефлексов справа. Правосторонняя гемигипестезия. Тазовые функции контролирует, но гигиенические навыки не привиты (мочеиспускание и дефекация в памперс). Менингеальных знаков нет.

Ребенок был осмотрен нейроофтальмологом НЦ УК. Визометрия обоих глаз: не отвечает по возрасту. Сходящее косоглазие левого глаза (угол косоглазия 9–10°), маятникообразный нистагм. Биомикроскопия правого глаза: передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачные. Биомикроскопия левого глаза: в периорбитальной области, на верхнем и нижнем веке визуализируется линейный невус светло-коричневого цвета с явлениями шелушения и локальным «выбуханием» мягких тканей над поверхностью кожи в виде мелких плотных узелков. Частичное отсутствие ресниц верхнего века у внутреннего угла левого глаза (рис. 4), передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачные. Веки прилежат к глазному яблоку, смыкание век полное. Офтальмоскопия: оба глаза — рефлекс с глазного дна бледно-розовый. Диск зрительного нерва бледно-розовый, границы слегка ступеваны, сосудистый пучок в центре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Ход сосудов умеренно извит, вены полнокровны. В макуле и по периферии без очагов.

На основании комплексного мультидисциплинарного обследования пациентке в возрасте 2 лет выставлен диагноз «наследственный нейрокожный синдром Шиммельпеннинга—Фейерштейна—Мимса, спорадический случай с поражением кожи в виде крупного левостороннего линейного невуса (гамартомы) на коже лба, переносицы, носа, периокулярной области, щеки и шеи; с поражением головного мозга в виде левосторонней гемимегалэнцефалии, перивентрикулярной гетеротопии серого вещества в левой лобной и теменных областях, правостороннего центрального гемипареза, правосторонней гемигипестезии, задержки психоречевого развития; с поражением органа зрения в виде левостороннего сходящегося косоглазия, линейного невуса волосяных фолликулов и мадароза верхнего века левого глаза». Поскольку при данном синдроме в ряде случаев могут выявляться также аномалии развития сердечно-сосудистой, мочеполовой и скелетной систем, пациентка нуждается в междисциплинарном диспансерном наблюдении и расширении спектра диагностических процедур в плановом порядке.

Патологические изменения со стороны кожи при СЛНСЖ можно условно разделить на 3 стадии. Первая стадия характеризуется недоразвитием волос и сальных желез, 2-я стадия чаще всего происходит в момент полового созревания и характеризуется грубым изменением сальных желез, бородавчатой гиперплазией эпидермиса и созреванием апокриновых желез, в 3-й стадии изменения кожи могут подвергаться злокачественной трансформации. Таким образом, линейные невусы сальных желез должны удаляться хирургическим путем или тщательно контролироваться с целью исключения злокачественного перерождения. По данным литературы, при СЛНСЖ судороги и умственная отсталость встречаются у 67 и 61 % пациентов соответственно [4]. Другие неврологические нарушения в большинстве связаны с аномалиями развития ЦНС, как было показано в нашем клиническом случае. При фармакорезистентной эпилепсии показано нейрохирургическое вмешательство. Учитывая частоту и дебют офтальмологических аномалий при СЛНСЖ, пациентам с раннего детского возраста необходимо проводить тщательный офтальмологический осмотр в условиях медикаментозной циклоплегии с применением дополнительных методов диагностики с целью выявления аномалий на ранних стадиях развития и своевременной коррекции тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Молочков В.А., Марди Ш. К развитию базалиомы на фоне невуса сальных желез Ядассона. Альманах клинической медицины 2007;15:232–5. [Molochkov V.A., Mardi Sh. Development of basal cell carcinoma in patients with nevus sebaceus of Jadassohn. Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of clinical medicine 2007;15:232–5. (In Russ.)].
2. Diven D.G., Solomon A.R., McNeely M.C. et al. Nevus sebaceous associated with major ophthalmologic abnormalities. Arch Dermatol 1987;123(3):383–6. DOI: 10.1001/arch-derm.1987.01660270121029.
3. Feuerstein R.C., Mims L.C. Linear nevus sebaceous with convulsions and mental retardation. Am J Dis Child 1962;104:675–9. PMID: 13944982.
4. Lambert H.M., Sipperley J.O., Shore J.W. et al. Linear nevus sebaceous syndrome. Ophthalmology 1987;94(3):278–82. PMID: 3587906.
5. Liu Y., Valdebran M., Chen J. et al. Nevus sebaceous of Jadassohn with eight secondary tumors of follicular, sebaceous and sweat gland differentiation. Am J Dermatopathol 2016;38(11):861–6. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000603.
6. Menascu S., Donner E.J. Linear nevus sebaceous syndrome: case reports and review of the literature. Pediatr Neurol 2008;38(3):207–10. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.10.012.
7. Mahajan R., Dogra S., Kanwar A.J. et al. Extensive cerebriform nevus sebaceous: an unusual presentation. Dermatol Online J 2012;18(5):9. PMID: 22630579.
8. Schimmelpenninck G.W. Klinischer Beitrag zur symptomatologie der phakomatosen. Fortschr Rontgenstr 1957;87: 716–20.
9. Singal A., Dhaliwal U., Bhattacharya S.N. et al. Complex ocular choristomas in linear nevus sebaceous syndrome: a report of 2 cases. J Dermatol 2001;28(5):259–64. PMID: 11436364.
10. Traboulsi E.I., Zin A., Massicotte S.J. et al. Posterior scleral choristoma in the organoid nevus syndrome (linear nevus sebaceous of Jadassohn). Ophthalmology 1999;106(11):2126–30. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90494-3.
11. Ullah W., Abdullah H.M.A., Shahzad M.A. et al. First reported case of epidermal nevus syndrome with a triad of central nervous system deformities. Cureus 2016;8(12):916. DOI: 10.7759/cureus.916.
12. Van de Warrenburg B.P., van Gulik S., Renier W.O. et al. The linear nevus sebaceous syndrome. Clin Neurol Neurosurg 1998;100(2):126–32. PMID: 974630.

Статья поступила: 5.09.2017. Принята в печать: 30.09.2017

Article received: 5.09.2017. Accepted for publication: 30.09.2017

Расстройство из спектра оптиконевромиелита в детском возрасте (клинический случай)

А.С. Котов, Ю.В. Токарева, В.Н. Луцки, М.В. Пантелеева,
А.В. Шаталин, Е.В. Мухина, М.С. Бунак, О.М. Андрияхина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Расстройство из спектра оптиконевромиелита — воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с избирательным поражением зрительных нервов и спинного мозга. В статье рассматривается клинический случай заболевания у ребенка 11 лет и его течение на протяжении года, с дебютом в виде эпизода нарушения зрения с признаками ранее развившейся частичной атрофии зрительных нервов обоих глаз и проявлением ретробульбарного неврита на левом глазу. Неоднократно проводимое магнитно-резонансное исследование обнаруживало картину очагового поражения левого, а затем и правого зрительного нерва с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера и протяженным очагом в структуре спинного мозга шейного отдела позвоночника. Анализ крови на антитела к аквапорино-4 был положительным. Оптическая когерентная томография выявила уменьшение толщины перипапиллярных волокон сетчатки во всех квадрантах обоих глаз, что соответствует частичной атрофии зрительных нервов с 2 сторон, развившейся в результате многократно перенесенных ретробульбарных невритов на обоих глазах.

Ключевые слова: болезнь Девика, расстройство из спектра оптиконевромиелита

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-56-62

NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER IN CHILDHOOD (A CASE REPORT)

A.S. Kotov, Yu.V. Tokareva, V.N. Lutsik, M.V. Panteleeva, A.V. Shatalin, E.V. Mukhina, M.S. Bunak, O.M. Andryukhina
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Neuromyelitis optica spectrum disorder is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system with selective damage to the optic nerves and spinal cord. The clinical case of a child 11 years old and its course throughout the year, with an onset in the form of an episode of visual impairment with signs of a previously developed partial atrophy of the optic nerves of both eyes and a manifestation of retrobulbar neuritis on the left eye is considered in the article. Repeatedly conducted magnetic resonance examination revealed a pattern of focal lesion of the left and then of the right optic nerve with a violation of the integrity of the blood brain barrier and an extended focus in the structure of the spinal cord of the cervical spine. The blood test for antibody to aquaporin-4 was positive. Optical coherence tomography revealed decrease in the thickness of the peripapillary fibers of the retina in all quadrants in both eyes, which indicates a partial atrophy of the optic nerves of both eyes, as a result of repeatedly transferred retrobulbar neuritis in both eyes.

Key words: Devic's disease, neuromyelitis optica spectrum disorder

Введение

Расстройство из спектра оптиконевромиелита (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD), ранее называемое оптиконевромиелитом или болезнью Девика, — воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с избирательным поражением зрительных нервов и спинного мозга [10]. NMOSD может встречаться в любом возрасте, но в большинстве случаев дебют заболевания приходится на период 30–40 лет [6], причем женщины страдают NMOSD более чем в 3 раза чаще, чем мужчины [16]. Основными клиническими проявлениями NMOSD являются острый или подострый неврит зрительного нерва и поперечный миелит, которые в большинстве случаев развиваются

последовательно, с интервалом в несколько месяцев или лет [12].

В основе патогенеза заболевания лежит образование аутоантител NMO-IgG к белку водопроводящих каналов клеточных мембран аквапорино-4 (AQP4), который локализуется в ножках астроцитов, образующих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [11]. Частота наличия данных аутоантител у пациентов с NMOSD варьирует от 73 до 91 % [9].

NMOSD встречается во всем мире, но чаще развивается у пациентов азиатского, африканского и латиноамериканского происхождения [4]. Клиническая картина наиболее часто состоит из оптического неврита, протяженного в длину (более 3 сегментов позвоночника) поперечного миелита или синдрома *area*

postrema. У 60 % пациентов также встречается поражение головного мозга, чаще перивентрикулярно, в таламусе, гипоталамусе или области мозолистого тела [15].

В 80 % случаев заболевание начинается с поражения зрительных нервов, что проявляется одно- или двухсторонним снижением остроты зрения и болезненностью при движении глазных яблок. Оптический неврит характерен как для NMOSD, так и для рассеянного склероза, но при NMOSD его симптомы сильнее выражены. К клиническим симптомам оптического неврита относятся потеря зрения (полная или частичная, односторонняя или двухсторонняя), болевой синдром в области орбит, положительные зрительные феномены (мерцающие вспышки, пятна, линии). Возникновение оптического неврита одновременно с 2 сторон или последовательно с одной и другой стороны в короткий срок свидетельствует о высокой вероятности наличия NMOSD [1, 2]. Атаки оптического неврита часто (по некоторым данным, почти в 80 % случаев) являются первым проявлением NMOSD, предшествуя миелииту. Поражение зрительных нервов при NMOSD обычно тяжелое, может быть одно- или двухсторонним. Слепота по крайней мере на один глаз развивается у 60 % пациентов с рецидивирующим и у 22 % — с монофазным течением заболевания. В редких случаях отмечается асимптомное поражение зрительных нервов, которое обнаруживается на аутопсии либо регистрируется путем исследования зрительных вызванных потенциалов на ранних стадиях заболевания [13].

Поражение спинного мозга при NMOSD возникает остро, чаще с развитием полного поперечного миелиита, сопровождается грубыми двигательными, чувствительными расстройствами и нарушением функции сфинктеров. Нередко отмечаются радикулярная боль, симптом Лермитта, тонические мышечные спазмы, которые в большей степени характерны для рецидивирующего течения заболевания. Протяженность поражения вещества спинного мозга при NMOSD обычно определяется на уровне 3 и более сегментов шейного или грудного отделов позвоночника.

Дифференциальный диагноз следует проводить с рассеянным склерозом, системными аутоиммунными (системная красная волчанка, синдром Шегрена и др.), инфекционными заболеваниями, нарушениями питания и обмена веществ, ишемическим и токсическим поражением, болезнью Лебера, токсической и травматической оптическими нейропатиями.

Клинический случай

Пациентка О.П., 2004 г.р., поступила в детское неврологическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) в октябре 2016 г. с направительным диагнозом «демиелинизирующее

заболевание центральной нервной системы, неврит левого зрительного нерва». Из анамнеза: вечером 15.10.2016 отметила болезненность при прикосновении к левому глазу, на следующий день появились желто-белые вспышки в том же глазу, к вечеру родители заметили у пациентки отклонение глазного яблока кнаружи, утром 17.10.2016 снизилась острота зрения на левый глаз: пациентка различала только яркий свет и очертания предметов при ярком освещении. Эпизод нарушения зрения в виде вспышек перед левым глазом также отмечался годом ранее, после курса сосудистой терапии в течение 1,5 мес зрение восстановилось. В августе 2016 г. поменяла место жительства (переезд из Челябинска в Подмосковье).

К офтальмологу ГБУЗ МО МОНИКИ обратилась 19.10.2016. Острота зрения правого глаза составляла 1,0; при этом на левом глазу определялось только светоощущение. При осмотре глазного дна справа выявлена деколорация диска зрительного нерва (ДЗН), границы четкие, артерии и вены не изменены, слева ДЗН деколорирован, границы несколько ступенчаты, артерии сужены, вены полнокровны, макулярный рефлекс сохранен на обоих глазах. С диагнозом «частичная атрофия зрительного нерва правого глаза неясного генеза, застойный ДЗН левого глаза» госпитализирована в детское неврологическое отделение для исключения объемного образования головного мозга. В неврологическом статусе: болезненность в области левого глаза при взгляде в сторону, отклонение левого глазного яблока кнаружи, а также различие в фотореакциях: прямая и содружественная реакции справа — живые, слева — практически отсутствуют.

Биохимический анализ крови и общий анализ мочи: норма. Общий анализ крови: повышение уровня эозинофилов до 15,5 %. Были исключены ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, сифилис и гельминтозы. Иммуноферментный анализ крови: обнаружены иммуноглобулины G к герпетической группе (вирусы простого герпеса VI и VIII типов, вирус Эпштейна—Барр, вирус Варицелла—Зостер, цитомегаловирус).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и орбит с внутривенным введением контрастного вещества (20.10.2016): очаговое поражение левого зрительного нерва с нарушением целостности ГЭБ (рис. 1, 2). Очаговое поражение полушарий большого мозга супра- и инфратенториальной локализации не отмечено.

Для более детальной оценки офтальмологического статуса 21.10.2016 проведены статическая компьютерная периметрия, оптическая когерентная томография (ОКТ), а также исследование остроты зрения и глазного дна в динамике. Острота зрения правого глаза не изменилась (1,0), острота зрения левого глаза оставалась низкой — неправильная светопроекция. На глазном дне в динамике сохранялась легкая ступенчатость границ



Рис. 1. Пациентка О.П., 2004 г.р. Результаты магнитно-резонансной томографии орбит (20.10.2016), косо-сагиттальная проекция в режиме T2-STIR с жироподавлением: очаговое поражение левого зрительного нерва практически на всем его протяжении

Fig. 1. Patient O.P., born in 2004. Oblique sagittal magnetic resonance T2-STIR image of the orbits with fat suppression (20.10.2016): focal lesion of the left optic nerve almost throughout the whole length



Рис. 2. Пациентка О.П., 2004 г.р. Результаты магнитно-резонансной томографии орбит (20.10.2016), коронарная проекция в режиме T1-взвешенных изображений с внутривенным контрастным усилением: выраженное накопление контрастного вещества пораженным левым зрительным нервом (указано красной стрелкой)

Fig. 2. Patient O.P., born in 2004. Contrast-enhanced T1-weighted coronary magnetic resonance image of the orbits (20.10.2016): pronounced accumulation of contrast agent in the affected left optic nerve (red arrow)

ДЗН слева. Компьютерная периметрия: из предъявленных 113 объектов пациентка не увидела 3 объекта (что связано с тем, что она впервые проходила данное исследование), при этом левый глаз не отметил ни одного из 113 объектов. ОКТ: уменьшение толщины перипапиллярных нервных волокон во всех квадрантах правого глаза и в височном, нижнем и носовом квадрантах левого глаза; при оценке макулярной области выявлено уменьшение толщины внутренних слоев сетчатки с обеих сторон, в частности комплекса ганглиозных клеток.

По данным анамнеза, в 2015 г. у пациентки зарегистрирован эпизод ретробульбарного неврита на левом глазу (в этот период она впервые отметила нарушение зрения в виде вспышек перед глазами), который разрешился на фоне сосудистой терапии в течение 1,5 мес. Можно предположить, что ранее или в этот же период на правом глазу ретробульбарный неврит имел субклиническое течение, так как пациентка не отмечала снижения зрения на данном глазу, а по результатам ОКТ выявлено выраженное уменьшение толщины перипапиллярных нервных волокон сетчатки.

С учетом данных обследования и анамнеза установлен диагноз «частичная атрофия диска зрительного нерва правого глаза, ретробульбарный неврит левого глаза». Для купирования болевого симптома при движении глазного яблока выполнена парабульбарная инъекция бетаметазона. Проведены пульс-терапия метилпреднизолоном, ретробульбарные инъекции триамцинолона, сосудистая терапия с положительной динамикой в виде улучшения остроты зрения и восстановления фотореакций.

Амбулаторно проведен анализ на аутоантитела NMO-IgG: титр 1:80 (норма — менее 1:10).

В конце ноября 2016 г. пациентка госпитализирована повторно: 23.11.2016 появились яркие серо-белые вспышки перед глазами и болезненность в области правого глазного яблока при движении, 25.11.2016 значительно снизилась острота зрения правого глаза.

МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов позвоночника с внутривенным введением контрастного вещества (02.12.2016): очаговое поражение правого зрительного нерва с нарушением целостности ГЭБ (рис. 3, 4), протяженный очаг в структуре спинного мозга шейного отдела позвоночника без нарушения целостности ГЭБ (рис. 5).

Офтальмологический осмотр 25.11.2016: выраженное снижение остроты зрения правого глаза до 0,01 эксцентрично и левого глаза — до 0,02 эксцентрично; при осмотре глазного дна отек ДЗН не выявлен, ДЗН деколорированы, с четкими границами на обоих глазах. ОКТ: в сравнении с данными от 21.10.2016 общая толщина перипапиллярных нервных волокон увеличилась на 7 микрон на правом глазу и уменьшилась на 20 микрон на левом глазу. Проведение периметрии было невозможно из-за очень низкой остроты зрения на обоих глазах. Установлен диагноз «ретробульбарный неврит правого

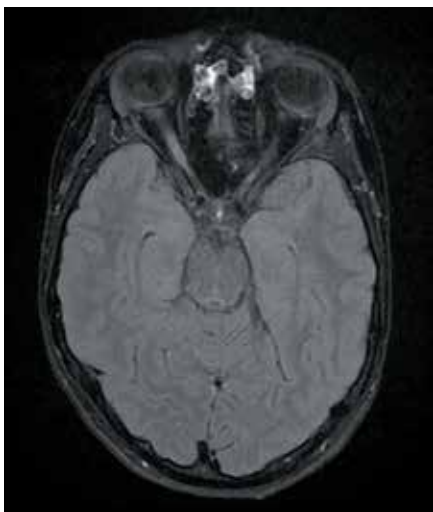


Рис. 3. Пациентка О.П., 2004 г.р. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга (02.12.2016), аксиальная проекция в режиме FLAIR с жироподавлением: очаговое поражение правого зрительного нерва практически на всем его протяжении, левый зрительный нерв без существенных особенностей

Fig. 3. Patient O.P., born in 2004. Axial FLAIR magnetic resonance image of the brain with fat suppression (02.12.2016): focal lesion of the right optic nerve almost throughout the whole length; no pathological changes are observed in the left optic nerve

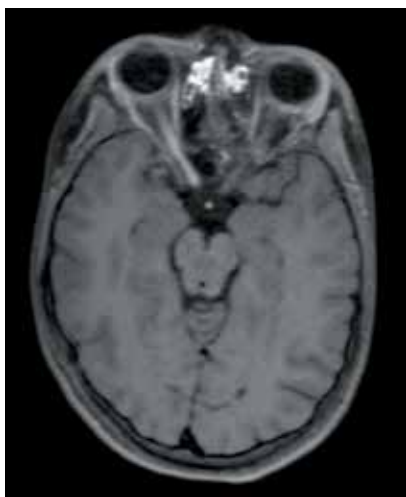


Рис. 4. Пациентка О.П., 2004 г.р. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга (02.12.2016), аксиальная проекция в режиме T1-взвешенных изображений с внутривенным контрастным усилением: выраженное накопление контрастного вещества пораженным правым зрительным нервом, левый зрительный нерв без достоверных признаков накопления контрастного вещества

Fig. 4. Patient O.P., born in 2004. Axial contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance image of the brain (02.12.2016): pronounced accumulation of contrast agent in the affected right optic nerve; no signs of contrast agent accumulation are observed in the left optic nerve

глаза, частичная атрофия зрительного нерва левого глаза». Проведены пульс-терапия метилпреднизолоном, внутривенное введение иммуноглобулинов, парабульбарное введение бетаметазона, дексаметазона, непафенака. На фоне лечения отмечено улучшение состояния в виде



Рис. 5. Пациентка О.П., 2004 г.р. Результаты магнитно-резонансной томографии шейного и грудного отделов позвоночника (02.12.2016), сагиттальная проекция в режиме T2-STIR: нарушение структуры вещества спинного мозга в шейном отделе позвоночника с визуализацией протяженного очага от уровня тела позвонка C2 до нижней замыкательной пластинки тела позвонка C5, спинной мозг на уровне поражения слегка утолщен

Fig. 5. Patient O.P., born in 2004. Sagittal magnetic resonance T2-STIR image of the cervical and thoracic spine (02.12.2016): structural abnormalities are detected in the spinal cord matter of the cervical spine (from the C2 vertebral body to the inferior endplate of the C5 vertebral body); spinal cord is slightly thickened in the affected area

купирования болевого синдрома при движении глазного яблока и вспышек перед глазами.

Офтальмологический осмотр 02.12.2016: острота зрения повысилась на правом глазу до 0,08 эксцентрично, на левом — до 0,07 эксцентрично. Для продолжения курса консервативной терапии рекомендована госпитализация в офтальмологическое отделение.

Пациентка вновь госпитализирована 09.01.2017 в связи с жалобами на существенное ограничение движений в левой руке, преимущественно в области локтевого сустава и кисти, ощущение слабости в левой руке, постепенно развивающиеся с утра 06.01.2017 после переохлаждения. В неврологическом статусе: снижение силы в левой руке до 3–4 баллов, поверхностная болевая гипестезия кожи левого предплечья и кисти. Оценка по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS) составляет 4,5 бала.

МРТ шейного и грудного отделов позвоночника с внутривенным введением контрастного вещества в динамике (10.01.2017): в сравнении с результатами исследования от 02.12.2016 отмечены отрицательная динамика изменений за счет увеличения размеров патологической зоны в шейном отделе, появление нового очага на уровне Th2 позвонка с накоплением контрастного вещества отмеченными патологическими структурами (рис. 6, 7).

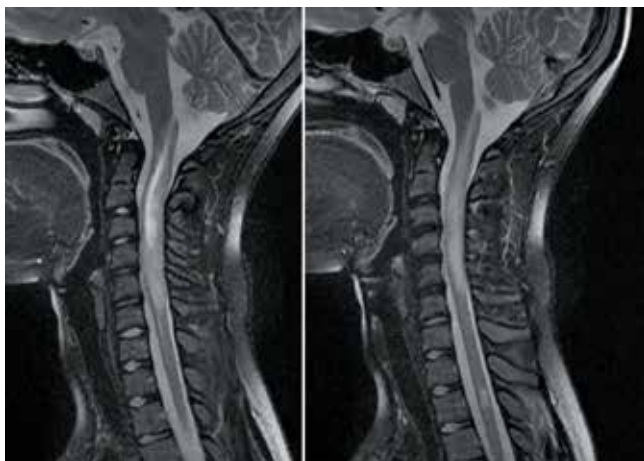


Рис. 6. Пациентка О.П., 2004 г.р. Результаты магнитно-резонансной томографии шейного отдела позвоночника (10.01.2017), сагиттальные проекции в режиме T2-STIR: увеличение размеров ранее отмеченного протяженного очага в веществе спинного мозга с более выраженным утолщением спинного мозга, появление нового небольшого очага на уровне тела позвонка Th2

Fig. 6. Patient O.P., born in 2004. Sagittal magnetic resonance T2-STIR image of the cervical spine (10.01.2017): the area of structural abnormalities in the spinal cord matter has expanded; spinal cord thickening has become more pronounced; a new small lesion has emerged at the level of the Th2 vertebral body



Рис. 7. Пациентка О.П., 2004 г.р. Результаты магнитно-резонансной томографии шейного отдела позвоночника в динамике (10.01.2017), сагиттальные проекции в режиме T1-взвешенных изображений с внутривенным контрастным усилением: неоднородное кольцевидное накопление контрастного вещества протяженным участком поражения вещества спинного мозга и слабое накопление новым очагом на уровне тела позвонка Th2 (указано красной стрелкой)

Fig. 7. Patient O.P., born in 2004. Sagittal contrast-enhanced T1-weighted magnetic resonance image of the cervical spine in dynamics (10.01.2017): an nonhomogeneous ring-shaped area of contrast agent accumulation is detected in the affected spinal matter; slight accumulation of contrast agent is observed in the new lesion at the level of the Th2 vertebral body (red arrow)

После курса консервативной терапии острота зрения правого глаза повысилась до 1,0; острота зрения левого глаза — до 0,03, поле зрения правого глаза полностью восстановилось. ОКТ: общая толщина перипапиллярных

нервных волокон на правом глазу уменьшилась на 16 микрон и составила 54 микрона, на левом глазу — на 14 микрон и составила 33 микрона.

Установлен диагноз «частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз на фоне демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы». На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном и внутривенного введения иммуноглобулина сила и чувствительность левой конечности восстановились.

Обсуждение

Пациентка выписана из неврологического стационара с диагнозом «демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с положительными НМО-антителами (оптикомиелит Девика), фаза обострения». После выписки из стационара начала получать ритуксимаб.

Согласно современным клиническим рекомендациям, оптикомиелит Девика предложено называть NMOSD, так как не все случаи заболевания укладываются в классическую клиническую картину оптикомиелита Девика [15].

Ключевыми клиническими характеристиками NMOSD являются:

- оптический неврит;
- острый миелит с протяженностью поражения спинного мозга более 3 сегментов по данным МРТ;
- синдром *area postrema*: эпизоды необъяснимой рвоты, тошноты либо икоты;
- острый стволовой синдром;
- острый клинический синдром промежуточного мозга с типичными для NMOSD изменениями на МРТ продолговатого мозга;
- поражение большого мозга с типичными для NMOSD изменениями большого мозга.

При положительном тесте на антитела к аквапорино-4 AQP4-IgG для постановки диагноза NMOSD необходимы наличие как минимум 1 из названных выше ключевых клинических характеристик и отсутствие данных, указывающих на наличие других заболеваний. При отрицательном тесте на AQP4-IgG для постановки диагноза NMOSD необходимо наличие как минимум 2 ключевых клинических характеристик этого заболевания, возникших в результате 1 или более обострений, причем одной из них обязательно должен быть неврит или миелит с выраженным поражением спинного мозга либо синдром *area postrema*. Помимо того, должны отсутствовать данные, указывающие на наличие других заболеваний.

Основой лечения острых эпизодов NMOSD являются высокие дозы кортикостероидов (как правило, метилпреднизолон 1000 мг внутривенно) в течение 3–5 дней на фоне стандартной терапии других острых клинических проявлений демиелинизации.

Кортикостероиды оказывают иммуносупрессивный и противовоспалительный эффекты за счет уменьшения числа периферических лимфоцитов и провоспалительных цитокинов, а также изменения оборота лейкоцитов [5]. Пульс-терапия метилпреднизолоном обычно переносится хорошо, но важно обеспечить пациенту профилактику язвенной болезни желудка и проводить мониторинг общих психиатрических побочных эффектов, таких как бессонница и возбуждение.

Пациентам, у которых отсутствует клинический ответ на пульс-терапию, рекомендовано проведение плазмафереза курсом из 5 процедур, обычно выполняемых через день. При наличии очагов в шейном отделе спинного мозга из-за риска дыхательных нарушений рекомендуется сразу начинать терапию с плазмафереза. В некоторых публикациях последних лет предлагается сразу проводить плазмаферез наряду с терапией кортикостероидами, особенно у пациентов, обращающихся с рецидивом после предыдущего хорошего ответа на плазмаферез [1].

В отличие от пациентов с рассеянным склерозом, пациенты с NMOSD клинически не только не реагируют на иммуномодулирующую терапию, но и могут отмечать ухудшение состояния [7, 10], поэтому в качестве поддерживающей терапии для них используют ряд иммуносупрессивных препаратов, наиболее часто — ритуксимаб, микофенолата мофетил и азатиоприн [14].

Ритуксимаб представляет собой химерные мышечные/человеческие моноклональные антитела к CD-20 антигену В-лимфоцитов и их предшественников. Терапию начинают с дозы 1000 мг 1 раз в неделю в течение 2 нед или 375 мг/м² поверхности тела еженедельно в течение 4 нед с последующим приемом 375 мг/м² или 1000 мг в неделю в течение 2 нед, пока уровень CD-19 лимфоцитов по данным проточной цитометрии не превысит 1 %. У пациентов с более агрессивным течением NMOSD возможно применять ритуксимаб в качестве терапии 1-й линии с целью предотвращения развития стойкой инвалидизации. Следует отметить, что ритуксимаб противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, предшествующей химиотерапии или прогрессирующей мультифокальной

лейкоэнцефалопатии в анамнезе. К основным побочным эффектам терапии ритуксимабом относятся сепсис, инфекции, лейкопения, повышение уровня трансаминаз, редко — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Микофенолата мофетил назначают в дозе 1000–2000 мг/сут с одновременным приемом преднизолона в дозе 5–60 мг/сут. Механизм действия препарата основан на ингибировании инозинмонофосфатдегидрогеназы, что уменьшает синтез Т- и В-лимфоцитов.

Азатиоприн, антагонист эндогенных пуринов в ДНК и РНК, препятствующий пролиферации лимфоцитов, назначают в дозе 2–3 мг/кг/сут (также с одновременным приемом преднизолона в дозе 5–60 мг/сут) в течение 6–12 мес.

При длительном лечении NMOSD иммуносупрессоры также показали свою эффективность в стабилизации состояния больных [10]. С другой стороны, имеются данные об ухудшении течения заболевания после назначения интерферона бета [17].

Прогноз при NMOSD вариабельный, при развитии заболевания в детском возрасте отмечается преимущественно монофазное течение без повторных рецидивов. При своевременном начале кортикостероидной и иммуносупрессивной терапии прогноз более благоприятный [8].

Выводы

Диагностика и дифференциальная диагностика демиелинизирующих заболеваний нередко вызывают большие затруднения. В рассмотренном случае клиническая картина соответствует NMOSD, так как удовлетворяет 2 ключевым критериям этого заболевания (оптический неврит и острый миелит с протяженностью поражения спинного мозга более 3 сегментов по данным МРТ) и специфический анализ крови на антитела к аквапорину-4 дал положительный результат. Установленный диагноз правомочен, терапия ритуксимабом назначена в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Пациентке показано динамическое наблюдение с регулярным контролем неврологического статуса, остроты зрения, данных ОКТ и МРТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Котов А.С., Андриюхина О.М., Матюк Ю.В. и др. Оптический неврит и миелит у подростка: оптикомиелит

Девика или рассеянный склероз? Неврологический журнал 2015;20(6):35–40. [Kotov A.S.,

Andryukhina O.M., Matyuk Yu.V. et al. Optic neuritis and myelitis in an adolescent: optical neuromyelitis or multiple

- sclerosis? *Nevrologicheskiy zhurnal* = *Neurological Journal* 2015;20(6):35–40. (In Russ.)].
2. Луцик В.Н., Котов А.С., Борисова М.Н. и др. Оптикомиелит Девика у ребенка. *Неврологический журнал* 2017;22(4): 205–10. [Lutsik V.N., Kotov A.S., Borisova M.N. et al. Optical neuromyelitis in a child. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *Neurological Journal* 2017;22(4):205–10. (In Russ.)].
3. Abboud H., Petrak A., Mealy M. et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler* 2016;22(2):185–92. DOI: 10.1177/1352458515581438.
4. Bizzoco E., Lolli F., Repice A.M. et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 2009;256(11):1891–8. DOI: 10.1007/s00415-009-5171-x.
5. Coutinho A.E., Chapman K.E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011;335(1):2–13. DOI: 10.1016/j.mce.2010.04.005.
6. Wingerchuk D.M. Neuromyelitis optica spectrum disorders: diagnosis and treatment. *J Neuroophthalmol* 2011;31(4):292.
7. Jacob A., Matiello M., Weinshenker B.G. et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 2009;66(9):1128–33. DOI: 10.1001/archneurol.2009.175.
8. Jiao Y., Fryer J.P., Lennon V.A. et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology* 2013;81(14):1197–204. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb5c.
9. Killian J.M., Bressler R.B., Armstrong R.M., Huston D.P. Controlled pilot trial of monthly intravenous cyclophosphamide in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45(1):27–30. PMID: 3276298.
10. Mandler R.N., Ahmed W., Dencoff J.E. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51(4):1219–20. PMID: 9781568.
11. Matiello M., Jacob A., Wingerchuk D.M., Weinshenker B.G. Neuromyelitis optica. *Curr Opin Neurol* 2007;20(3):255–60. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32814f1c6b.
12. Oh J., Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. *Neurol Res Int* 2012;2012:460825. DOI: 10.1155/2012/460825.
13. Pandit L. Neuromyelitis optica spectrum disorders: an update. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18(suppl 1):S11–5. DOI: 10.4103/0972-2327.164816.
14. Sherman E., Han M. Acute and chronic management of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17(11):48. DOI: 10.1007/s11940-015-0378-x.
15. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85(2):177–89. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.
16. Wingerchuk D.M. Neuromyelitis optica: effect of gender. *J Neurol Sci* 2009;286(1–2): 18–23. DOI: 10.1016/j.jns.2009.08.045.
17. Zaffaroni M., Italian Devic's Study Group. Cerebrospinal fluid findings in Devic's neuromyelitis optica. *Neurol Sci* 2004;25(suppl 4):S368–70. PMID: 15727236.

Трудности дифференциальной диагностики очагового поражения центральной нервной системы у детей (клинический случай)

Е.Ю. Скрипченко^{1, 2}, А.А. Вильниц¹, В.Е. Карев¹, Н.В. Скрипченко^{1, 2}, А.В. Суровцева¹,
Е.Н. Имянитов^{1, 3}, Н.В. Марченко¹, М.А. Бухалко¹, Е.Н. Суспицын^{1, 3}

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России;

Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9;

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Наталья Викторовна Скрипченко snv@niidi.ru

Очаговое поражение центральной нервной системы у детей может быть обусловлено как инфекционным поражением вещества головного и/или спинного мозга, так и аутоиммунным, и гипоксически-ишемическим поражением. Не исключена взаимосвязь этих патологических процессов. Трудности дифференциальной диагностики различных по генезу очаговых поражений центральной нервной системы связаны с отсутствием абсолютно специфических клинических и лабораторных данных. В этих случаях только биопсия мозга позволяет поставить окончательный диагноз. В статье представлен диагностически сложный случай острого диссеминированного энцефаломиелита у девочки-подростка с нетипичным постепенно прогрессирующим течением и развитием вегетативного состояния, несмотря на применение больших доз гормонов и внутривенных иммуноглобулинов в дебюте заболевания, с положительной динамикой на фоне длительной эмпирической противовирусной терапии. Только благодаря биопсии головного мозга подтверждено герпесвирусное повреждение головного мозга с дальнейшей трансформацией заболевания в рассеянный склероз.

Ключевые слова: дети, очаговое поражение центральной нервной системы, герпесвирусы, острый диссеминированный энцефаломиелит, рассеянный склероз, демиелинизирующие заболевания, магнитно-резонансная томография

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-63-73

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS DIFFICULTIES OF FOCAL CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN CHILDREN (A CLINICAL CASE)

E.Yu. Skripchenko^{1, 2}, A.A. Vilnits¹, V.E. Karev¹, N.V. Skripchenko^{1, 2}, A.V. Surovzeva¹,
E.N. Imyaninov^{1, 3}, N.V. Marchenko¹, M.A. Buhalko^{1, 2}, E.N. Suspitsin^{1, 3}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; 9 Prof. Popova St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Focal central nervous system damage can be a result of infectious process in brain or spinal cord, autoimmune or hypoxic-ischemic process and a relationship of these processes. Difficulties in differential diagnosis of variant pathogenic focuses in central nervous system are related with absence of specific clinical and laboratory data. In such cases brain biopsy can help to make right diagnosis. In this article we characterized diagnostic process in teenage girl with progressive case of acute disseminated encephalomyelitis and vegetative status as complication, though she got large doses of steroids and intravenous immunoglobulins at the disease onset, with positive dynamic as a result of prolonged antiviral therapy. The diagnosis was made only by brain biopsy – we found herpesviral brain damage, further the disease transformed in multiple sclerosis.

Key words: children, focal central nervous system damage, herpesviruses, acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, demyelinated diseases, magnetic resonance imaging

Введение

В последние годы в 2 раза возросла частота органического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у детей, связанного как с воспалительными, так и гипоксически-ишемическими процессами,

следствием которых является демиелинизация и/или дегенерация нервных волокон [5]. Энцефалиты, диссеминированные энцефаломиелиты и рассеянный склероз (РС) являются наиболее частыми заболеваниями ЦНС, манифестирующими очаговым поражением

ЦНС у детей. Тяжесть поражения нервной системы, быстрота развития заболевания, высокая летальность (4–30 % случаев) и частота инвалидизации у детей обуславливают актуальность изучения этих заболеваний. Наличие общих причинно-значимых факторов, ряда универсальных патогенетических механизмов, схожесть клинических проявлений в дебюте, отсутствие абсолютных диагностически значимых критериев обуславливают необходимость своевременной дифференциальной диагностики для выбора тактики ведения, что определяет исход болезни. Демиелинизирующие заболевания ЦНС представляют собой полиморфную группу болезней, основным признаком которых является разрушение миелина белого вещества (реже – серого вещества) головного и спинного мозга в результате воспалительного процесса, чаще инфекционного и/или аутоиммунного, реже ишемически-метаболического, токсического характера [8]. Если при энцефалитах преобладает инфекционный генез повреждения мозговой ткани, то при остром диссеминированном энцефаломиелите (ОДЭМ) и, особенно, при РС – аутоиммунный, триггером которого может быть инфекционный агент [8]. Очаги демиелинизации в ЦНС у детей могут быть монофокальными с поражением 1 участка ЦНС (поперечный миелит, ретробульбарный неврит и т.д.) или мультифокальными, иногда с проявлениями энцефалопатии; течение заболевания может быть монофазным или включать повторные эпизоды демиелинизации с поражением тех же зон ЦНС или вовлечением новых [1, 8]. Наиболее частыми заболеваниями детей-подростков являются ОДЭМ и рецидивирующе-ремиттирующий РС. ОДЭМ, также называемый постинфекционным энцефаломиелитом и иммуноопосредованным энцефаломиелитом, представляет собой мультифокальное однофазное (в редких случаях мультифазное) воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС, при котором вовлекаются несколько областей белого вещества (редко серое вещество и спинной мозг), чаще встречается после недавних (перенесенных за 1–2 нед до дебюта) вирусных или бактериальных инфекций или, реже, после вакцинации, хотя конкретный этиологический агент верифицируется не всегда [1, 2]. Заболеваемость в детской популяции колеблется от 0,07–0,40 случая на 100 тыс. детей. При мультифазном течении ОДЭМ риск трансформации в РС составляет до 15–20 % [8]. Среди факторов, способствующих трансформации ОДЭМ в РС, рассматривают женский пол, инфицированность вирусом Эпштейна–Барр, низкий уровень витамина D, курение, наличие определенных генетических аллелей (HLA DRB1*1501, рецептор IL-2 и рецептор IL-7) [2–4, 6]. Установление диагноза РС основывается, прежде всего, на клинических проявлениях и результатах магнитно-резонансной томографии (МРТ), однако для уточнения диагноза часто требуется

проведение МРТ в динамике. Дополнительные исследования, такие как исследование цереброспинальной жидкости, аутоиммунное и генетическое тестирование, а иногда и даже биопсия мозга, могут потребоваться для проведения дифференциальной диагностики с новообразованиями, инфекциями, системными ревматологическими расстройствами, изолированным ангиитом ЦНС, митохондриальной болезнью и лейко-дистрофией [8, 9–15].

В качестве примера трудностей дифференциальной диагностики между ОДЭМ и РС приводим собственное клиническое наблюдение подростка, поступившего в клинику ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (ДНКЦИБ)» ФМБА России в мае 2017 г.

Клинический случай

Пациентка Р., 15 лет, находилась в клинике ДНКЦИБ с мая по июль 2017 г. Из анамнеза: ранний анамнез не отягощен, ребенок рос и развивался по возрасту, посещал 8-й класс общеобразовательной школы, учился на «отлично». С ноября 2016 г. девочка чаще стала уставать, периодически жаловалась на головную боль, стала более замкнутой; к врачу не обращались, связывая данные жалобы с большими школьными нагрузками. 09.02.2017 впервые пожаловалась на онемение половины лица. В течение последующих 2 дней жаловалась на головокружение, выраженную слабость; появились речевые нарушения (невнятно говорила). Обследована в режиме дневного стационара по месту жительства: 17.02.2017 (9-й день от начала заболевания) проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга – патологии не выявлено. Состояние расценено как функциональное невротическое расстройство, и с данным диагнозом девочка выписана из стационара. По инициативе родителей в течение недели проходила лечение у психотерапевта – без эффекта. В динамике: по квартире передвигалась только с поддержкой, усугублялись речевые нарушения, жаловалась на ухудшение зрения.

03.03.2017 (22-й день): нарастание слабости, многократная рвота на фоне нормальной температуры. В течение 5 сут амбулаторно получала симптоматическое лечение (энтеросгель, смекта). В динамике перестала самостоятельно передвигаться.

09.03.2017 (28-й день): с 8 утра резкая слабость, рвота желчью, нарушение сознания до уровня сопора. Госпитализирована с диагнозом «отравление, острый живот (?)». При поступлении в соматическом статусе без особенностей. Сознание сомнолентное, вне осмотра лежит с закрытыми глазами, резко снижена спонтанная двигательная активность; реакция на обращенную речь – открывает глаза, следит за предметом, односложно тихо отвечает на вопросы, в пространстве и времени не ориентируется, инструкции выполняет после повторных обращений, быстро истощается.

Таблица 1. Результаты параклинического обследования пациентки Р., 15 лет

Table 1. Results of paraclinical testing of patient R., 15 y. o.

Вид исследования Examination	Результат Result
Токсикологическое исследование Toxicological examination	Наркотические вещества, психотропные средства, синтетические каннабиониды — отрицательно No recreational drugs, psychotropic drugs, or synthetic cannabinoids were detected
Клинический и биохимический анализ крови, D-димер, липидограмма Complete blood count, liver function tests, D-dimer, lipid profile	Норма Within the normal limits
Исследование цереброспинальной жидкости Cerebrospinal fluid analysis	10.03.2017: цитоз — 0, белок — 0,52 г/л, глюкоза — 4,9 ммоль/л; 10.03.2017: cell count — 0, protein — 0.52 g/L, glucose — 4.9 mmol/L; 13.03.2017: цитоз — 0; белок — 0,49 г/л, глюкоза — 2,58 ммоль/л 13.03.2017: cell count — 0, protein — 0.49 g/L, glucose — 2.58 mmol/L
Исследование крови и цереброспинальной жидкости методом полимеразной цепной реакции Examination of blood and cerebrospinal fluid using polymerase chain reaction	Энтеровирус, вирус простого герпеса, вирус герпеса человека VI типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус клещевого энцефалита — отрицательно No DNA of enterovirus, herpes simplex virus, human herpesvirus 6, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus or tick-borne encephalitis virus was detected
Иммуноферментный анализ крови Serological testing using enzyme-linked immunosorbent assay	Данных, указывающих на активацию вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, не получено. Антитела к вирусу клещевого энцефалита и боррелиям — отрицательно No evidence of viral activation (including herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein–Barr virus) was found. No antibodies against borrelias and tick-borne encephalitis virus were detected
Анализ крови на сифилис, вирус иммунодефицита человека, гепатит Blood tests for syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis	Отрицательно Negative
Анализ крови на трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон, антитела к тиреоидной пероксидазе, кортизол Assessment of serum levels of triiodothyronine, thyroxine, thyroid stimulating hormone, anti-thyroid peroxidase antibodies, cortisol	Норма Within the normal limits

Исследование черепных нервов — без патологии. Глубокие рефлексы симметричные, средней живости. Чувствительных нарушений не выявлено, пальценосовую пробу выполняет. Менингеальные знаки отрицательные. Самостоятельно не садится, не ходит. Данные обследования представлены в табл. 1.

14.03.2017 (32-й день от начала заболевания) пациентке выполнена МРТ головного мозга.

Установлен диагноз ОДЭМ, проведены пульс-терапия метилпреднизолоном, курс внутривенного введения иммуноглобулина, 3 сеанса плазмафереза, терапия цефоперазоном, глутилином. Несмотря на проводимую терапию, с 04.04.2017 отмечены углубление нарушения сознания, нарастание очаговой неврологической симптоматики. Сознание сомнолентное, пациентка инструкции не выполняет, периодически на голос открывает глаза, вербальная продукция отсутствует. Взгляд

не фиксирует, двухсторонний мидриаз, фотореакция вялая. Расходящееся косоглазие, нистагм вертикальный, горизонтальный с ротаторным компонентом. Выраженный псевдобульбарный синдром, пациентка находилась на зондовом питании, мышечный тонус изменен по экстрапирамидному типу. Положительные рефлексы орального автоматизма. Резко оживлены сухожильные рефлексы, брюшные рефлексы отсутствуют. МРТ в динамике выполнена 04.04.2017 (рис. 2, табл. 2).

Пациентка, проживающая в дальневосточном регионе, консультирована заочно. Анализ МРТ показал, что в сравнении с данными исследования от 14.03.2017 имеет место отрицательная динамика: появление новых очагов, увеличение перифокального отека около очагов, увеличение накопления контрастного вещества в очагах (нарушение гематоэнцефалического барьера) (табл. 2). Состояние расценено как недифференцированное

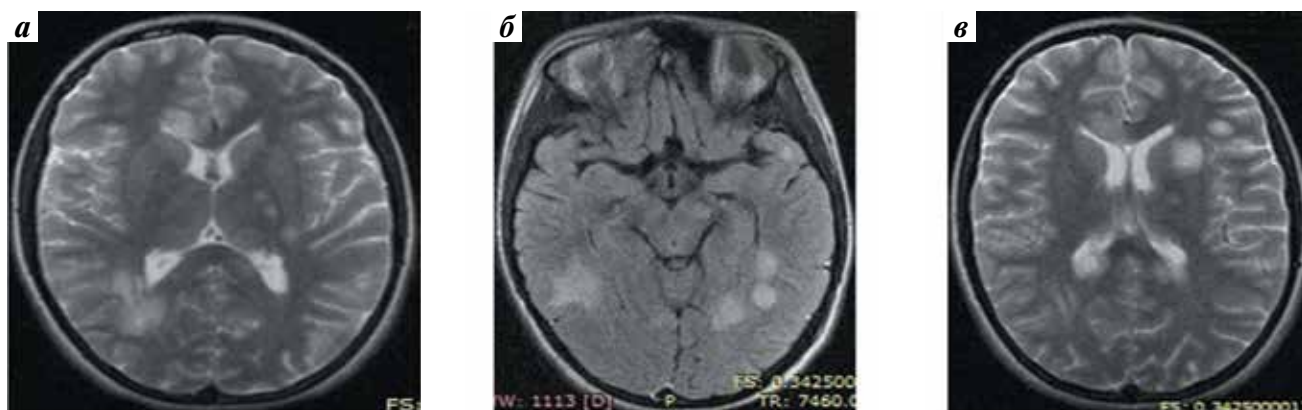


Рис. 1. Пациентка Р., 15 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга (14.03.2017): в правой и левой гемисферах субкортикально в глубоких отделах лобной, теменной, височной доли, обеих полушариях мозжечка, продолговатом мозге, левой половине моста, левой ножке мозга, вентролатеральных ядрах таламуса, паравентрикулярной зоне визуализируются множественные разнокалиберные очаги диаметром от 0,5 до 1,8 см (а, б), отмечается накопление контрастного вещества отдельными участками очагов (в)

Fig. 1. Patient R., 15 y. o. Magnetic resonance image of the brain (14.03.2017): multiple foci with a diameter between 0.5 and 1.8 cm (a, б) and accumulation of contrast medium in some of them (в) are detected in subcortical layers of both hemispheres (in frontal, parietal, and temporal lobes), both hemispheres of the cerebellum, medulla oblongata, left side of the pons, left cerebral peduncle, ventrolateral nuclei of the thalamus and paraventricular area



Рис. 2. Пациентка Р., 15 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии головного и шейного отделов спинного мозга (04.04.2017): в белом веществе лобных, теменных, височных долей, в левой ножке среднего мозга, левых отделах моста, верхних и средних ножках моста, продолговатом мозге, валике мозолистого тела, обеих гемисферах мозжечка визуализируются множественные полиморфные сливного характера очаги патологического МР-сигнала. Немногочисленные очаги в лобной, теменной долях левой гемисферы, затылочных долях с умеренно выраженным масс-эффектом за счет перифокального отека. Очаг демиелинизации на уровне С4–5. Картина соответствует острому диссеминированному энцефаломиелииту

Fig. 2. Patient R., 15 y. o. Magnetic resonance image (MRI) of the brain and cervical spinal cord (04.04.2017): multiple polymorphic confluent pathological foci are detected in the white matter of the frontal, parietal, and temporal lobes, left cerebral peduncle, left side of the pons, superior and middle cerebellar peduncles, medulla oblongata, splenium and both hemispheres of the cerebellum. Several foci with moderate mass effect due to perifocal edema are observed in the frontal and parietal lobes of the left hemisphere, and both occipital lobes. A demyelination focus is detected at the level of C4–5. MRI findings coincide with those typical of acute disseminated encephalomyelitis

демиелинизирующее заболевание ЦНС, острый диссеминированный энцефаломиелит под вопросом. Даны рекомендации продолжить противовирусную (реаферон, панавир), ноотропную и нейрометаболическую терапию. Рекомендован перевод в ДНКЦИБ.

При дальнейшем наблюдении на фоне проводимой терапии состояние пациентки стабилизировалось, однако оставалось тяжелым. Состояние на 24.04.2017 расценивалось как вегетативное; пациентка инструкции не выполняет, редко открывает глаза, на осмотр, обращенную речь и болевые раздражители не реагирует. Зрачки равные, фотореакция вялая. Расходящееся косоглазие,

нистагм вертикальный, горизонтальный с ротаторным компонентом, частичная атрофия зрительных нервов. Выраженный псевдобульбарный синдром, пациентка находится на зондовом питании. Мышечный тонус изменен по смешанному типу с преобладанием пирамидной симптоматики. Положительные рефлексы орального автоматизма. Резко оживлены сухожильные рефлексы, брюшные рефлексы отсутствуют. Спонтанный симптом Бабинского. Функции тазовых органов не нарушены.

Контрольная МРТ головного и спинного мозга выполнена 21.04.2017 (рис. 3).

Таблица 2. Динамика данных магнитно-резонансной томографии пациентки Р., 15 лет

Table 2. Dynamics of pathological changes detected by magnetic resonance imaging in patient R., 15 y. o.

Область головного мозга Region of the brain	Исследование от 14.03.2017 Examination dated 14.03.2017		Исследование от 04.04.2017 Examination dated 04.04.2017	
	Очаги справа Foci at the right side	Очаги слева Foci at the left side	Очаги справа Foci at the right side	Очаги слева Foci at the left side
Лобная доля Frontal lobe	2	3	5	6
Базальные ядра Basal nuclei	1	1	2	2
Теменная доля Parietal lobe	—	1	3	2
Затылочная доля Occipital lobe	1	1	2	1
Височная доля Temporal lobe	3	4	4	4
Мозолистое тело Corpus callosum	1 (колени), 1 (тело), 1 (щипцы) 1 (genu), 1 (corpus), 1 (forceps)	1 (щипцы) 1 (forceps)	1 (колени), 1 (тело), 2 (щипцы) 1 (genu), 1 (corpus), 2 (forceps)	2 (щипцы) 2 (forceps)
Средний мозг Midbrain	—	2	—	2
Мост Pons	—	1	1	2
Мозжечок Cerebellum	2	2	2	2
Продолговатый мозг Medulla oblongata	1		2	
Спинальный мозг Spinal cord	Обследование не проводили Was not examined		Очаг в спинном мозге на уровне C4–5 справа (размером около 5 мм); очаг на уровне Th10, вытянутый, размером около 27 × 5 мм A 5 mm size focus in the spinal cord at the level of C4–5 at the right side; a 27 × 5 mm elongated focus at the level of Th10	
Исследование с контрастированием Contrast-enhanced examination	Накопление контрастного вещества фрагментарное, слабое, единичными очагами Single foci of contrast agent accumulation		Контрастное вещество накапливают все очаги, интенсивно и гомогенно в центре и на периферии Contrast agent is intensively accumulated by all foci; homogeneous accumulation in the center and periphery	

Пациентка 04.05.2017 переведена в ДНКЦИБ с диагнозом ОДЭМ. При поступлении состояние крайне тяжелое, вегетативное, пациентка контакту не доступна, выраженный псевдобульбарный синдром, спастический тетрапарез. Проведено комплексное лабораторное (табл. 3), нейрофизиологическое и МРТ-обследование. На электроэнцефалограмме доминирует полиритмическая активность с выраженным снижением биоэлектрической активности головного мозга; очаговых изменений и типичной эпилептиформной активности не выявлено. При исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов регистрируются корковые пики повышенной амплитуды (20 мкВ

при норме 6 мкВ), несколько замедленной латентности; грубого нарушения проведения по соматосенсорным путям не зарегистрировано. При исследовании акустических стволовых вызванных потенциалов регистрируются четкие ответы стволового уровня с двух сторон, несколько удлинен интервал I–V справа (4,7 мс при норме 4 мс); грубого нарушения проведения по стволовым слуховым путям не зарегистрировано. Электронейромиографических данных, указывающих на выраженное нарушение проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов верхних и нижних конечностей с двух сторон, на момент исследования не выявлено.

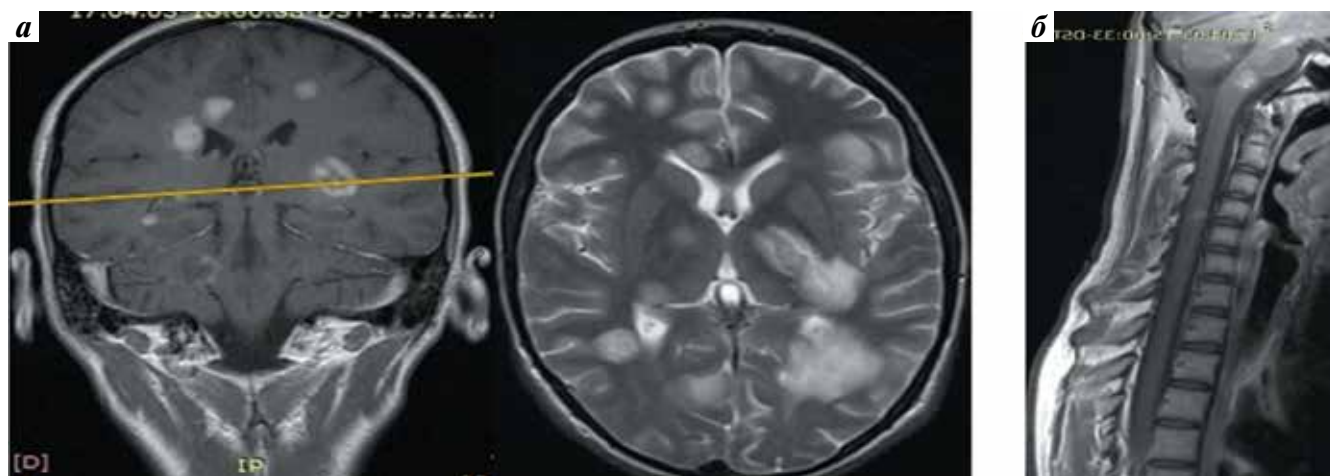


Рис. 3. Пациентка Р., 15 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии головного (а) и шейного (б) отделов спинного мозга (21.04.2017): множественные очаги демиелинизации размером от 0,6 до 2,2 см, после введения контрастного вещества некоторые очаги накапливают его. Динамика в сравнении с данными исследования от 04.04.2017: регресс выраженности накопления контрастного вещества в виде сохранения его фиксации по периферии меньшей части очагов, уменьшение отека мозговой ткани около всех очагов, появление нового очага размером около 8 мм субкортикально на уровне постцентральной извилины справа, увеличение очагов в полюсе правой лобной и височной долей

Fig. 3. Patient R., 15 y. o. Magnetic resonance image (MRI) of the brain (a) and cervical (b) spinal cord (21.04.2017): multiple demyelination foci of 0.6 to 2.2 cm can be observed; some foci accumulate contrast agent. Compared to MRI dated 04.04.2017, there is a decreased accumulation of contrast medium (it is primarily at the periphery and detected in fewer foci), reduced edema of the brain tissue near all foci, emergence of a new subcortical 8 mm lesion at the level of the postcentral gyrus (right side), and enlargement of the foci located at the poles of the right frontal and temporal lobes

Таблица 3. Лабораторное обследование пациентки Р., 15 лет

Table 3. Results of laboratory testing of patient R., 15 y. o.

Вид исследования Examination	Результат Result
Клинический анализ крови, мочи; биохимический анализ, липидограмма, коагулограмма Complete blood count, liver function tests, clinical urine tests, lipid profile, coagulation tests	Норма Within the normal limits
Исследование цереброспинальной жидкости (05.05.2017) Cerebrospinal fluid analysis (05.05.2017)	Цитоз — 5/3, белок — 0,7 г/л Cell count — 5/3, protein — 0.7 g/L
Этиологическое исследование крови и цереброспинальной жидкости методами полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа, иммуноцитохимии (герпес-вирусы, энтеровирусы, боррелии, вирус клещевого энцефалита, токсоплазмы) Detection of a probable etiological agent (herpesviruses, enteroviruses, borrelias, tick-borne encephalitis virus and toxoplasms) in blood and cerebrospinal fluid using polymerase chain reaction, enzyme-linked immunosorbent assay and immunocytochemical testing	Данных, указывающих на инфекционную природу заболевания, не получено No evidence of infection was found
Антитела к NMDA-рецепторам глутамата Detection of anti-NMDA-glutamate receptors antibodies	<1:10 (антител не обнаружено) <1:10 (no antibodies detected)
Антитела к аквапорины-4 (исключение оптикомиелита Девика) Detection of anti-aquaporin-4 antibodies (to exclude neuromyelitis optica)	<1:10 (антител не обнаружено) <1:10 (no antibodies detected)
Выявление олигоклонального иммуноглобулина IgG в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови Detection of oligoclonal IgG in serum and cerebrospinal fluid	Определен патологический тип синтеза IgG: олигоклональный IgG (OCB ⁺) в цереброспинальной жидкости и поликлональный IgG в сыворотке крови (II тип синтеза) Oligoclonal IgG bands were detected in cerebrospinal fluid; polyclonal IgG was detected in serum (type II synthesis)

Окончание таблицы 3

End of the table 3

Вид исследования Examination	Результат Result
Комплексное обследование на предмет системных васкулитов (антитела к эндотелиальным клеткам, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антиядерный фактор, антитела к C1q фактору комплемента), антифосфолипидного синдрома (гомоцистеин) Diagnostics of systemic vasculitis (detection of antibodies against endothelial cells, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, antinuclear antibodies, and anti-C1q antibodies) and antiphospholipid syndrome (measurement of homocysteine level)	Отрицательно Negative
Витамин D, 25-гидроксикальциферол Vitamin D, 25-hydroxycalciferol	15,69 нг/мл (норма – 30–70 нг/мл) 15.69 ng/mL (normal range: 30–70 ng/mL)

С момента поступления в ДНКЦИБ пациентка получала противовирусную (фамвир, затем рибавирин), ноотропную и нейрометаболическую (пирацетам, цитопластин, мидокалм, фенибут, витамины D, A, E, витамины группы B) терапию, лечебную физкультуру, массаж. На этом фоне отмечена положительная динамика в виде восстановления сознания, глотания, речи, улучшения двигательной активности. Пациентка начала самостоятельно переворачиваться в постели, сидеть с опорой, есть самостоятельно (активно пользуясь левой рукой). Сохранились нарушения зрения, дизартрия, спастический тетрапарез, более выраженный в правых конечностях.

Повторная МРТ головного и спинного мозга выполнена 05.06.2017 (рис. 4).

При проведении диффузионно-тензорной трактографии определяется снижение фракционной анизотропии в крупных очагах в 1,5 раза по сравнению с неизменной тканью. Снижение значения фракционной анизотропии свидетельствует об уменьшении плотности

направленных в одном направлении протонов (жидкости), что может соответствовать как атрофическим изменениям, так и в части очагов — отечному процессу. При построении 3D-трактограмм деградации кортико-спинальных трактов и мозолистого тела не выявлено (рис. 5).

На основании анализа всех проведенных МРТ-исследований в динамике можно сделать вывод о значительном увеличении числа и размеров очагов в головном мозге в период с марта по апрель 2017 г., а также о появлении единичных небольших субкортикальных очагов за период с апреля по июнь 2017 г. Сохраняется нарушение гематоэнцефалического барьера, о чем свидетельствуют волнообразное (по времени и интенсивности) накопление контрастного вещества в очагах, увеличение интенсивности отека мозговой ткани вокруг очагов. МР-картина многоочагового поражения головного мозга неспецифична, имеются различные по степени выраженности изменений и по характеру трансформации очаги (от слоистого кистозно-некротического процесса до участков

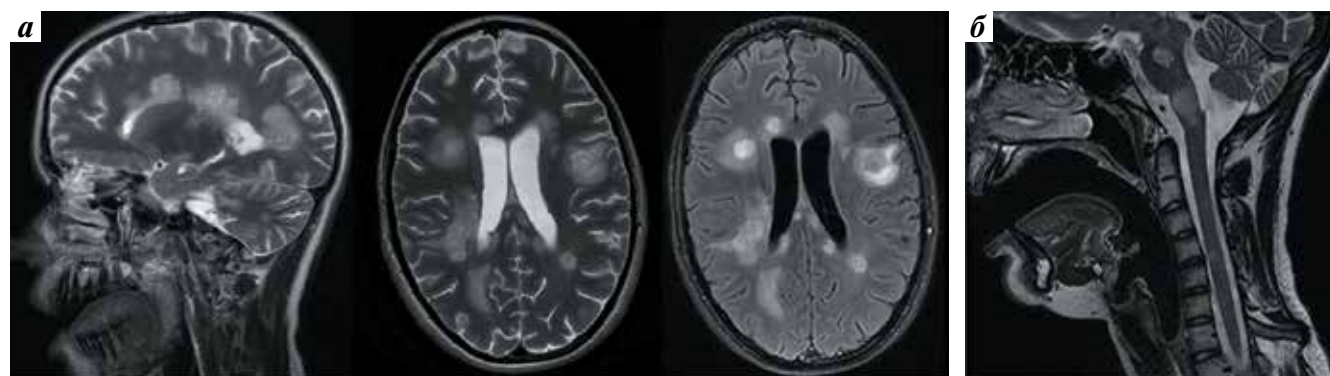


Рис. 4. Пациентка Р., 15 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии головного (а) и шейного (б) отделов спинного мозга (05.06.2017): при исследовании в динамике по сравнению с данными исследования от 21.04.2017 сохраняется многоочаговое поражение центральной нервной системы; часть очагов накапливают контрастное вещество, очаги приобрели более отчетливую округлую форму

Fig. 4. Patient R., 15 y. o. Magnetic resonance image of the brain (a) and cervical (b) spinal cord (05.06.2017): multifocal lesions of the central nervous system are still detected; lesions acquired more distinct rounded shape, some of them accumulate contrast agent

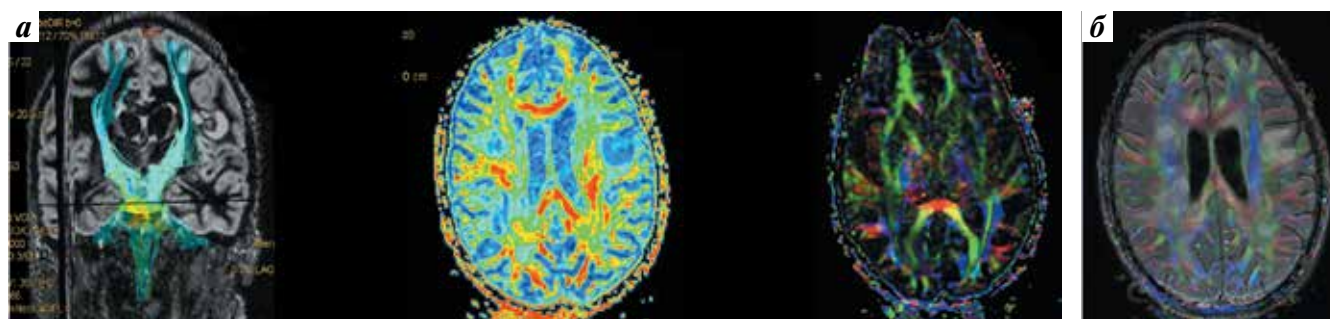


Рис. 5. Пациентка Р., 15 лет. Результаты диффузионно-тензорной трактографии головного мозга (05.06.2017): определяется снижение фракционной анизотропии в крупных очагах в 1,5 раза по сравнению с неизменной тканью; деструкция кортико-спинальных трактов, мозолистого тела не выявлена

Fig. 5. Patient R., 15 y. o. Diffusion-tensor tractography image of the brain (05.06.2017): a 1.5-fold decrease of fractional anisotropy is detected in large foci (compared to intact tissues); no destruction of cortico-spinal tracts or corpus callosum is observed

Таблица 4. Дифференциальный диагноз демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы пациентки Р., 15 лет

Table 4. Differential diagnosis of demyelinating disorder of the central nervous system in patient R., 15 y. o.

Заболевание Disease	Данные в пользу диагноза Evidence supporting the diagnosis	Данные, противоречащие диагнозу Contradictory evidence
Острый диссеминированный энцефаломие- лит Acute disseminated encephalomyelitis	Энцефалопатия; диффузные плохо разграни- ченные очаги преимущественно в белом веществе головного мозга Encephalopathy; diffuse poorly demarcated lesions located primarily in the white matter of the brain	Подострое начало; прогрессирующее течение; отсутствие положительной динамики в ответ на проводимую терапию в период манифестации Subacute onset, disease progression, no positive dynamics in response to therapy
Оптикомиелит Девика Neuromyelitis optica (Devic's disease)	Наличие зрительных нарушений и патологи- ческого очага в спинном мозге Visual impairments and presence of pathological focus in the spinal cord	Двухсторонние зрительные нарушения; очаг в спинном мозге менее 3 сегментов; отсутст- вие аутоантител к аквапорино-4 Bilateral visual impairment; a lesion in the spinal cord (less than 3 segments); no anti-aquaporin-4 antibodies
Болезнь Марбурга Marburg's disease	Поражение ствола мозга с выраженными двигательными расстройствами, бульбарным синдромом, глазодвигательными нарушениями; длительность от нескольких недель до несколь- ких месяцев; нарушение сознания вплоть до комы; очаговые изменения большого размера, локализующиеся в белом веществе, на томограмме Brainstem lesions with pronounced motor disorders, bulbar syndrome, and oculomotor disorders; duration: from several weeks to several months; impaired consciousness, including coma; large focal lesions in the white matter	Заболевание заканчивается летально в течение нескольких месяцев при отсутствии специфи- ческой терапии Without specific therapy, the patient dies within a few months
Болезнь Бало Balo's disease	Обширное поражение белого вещества головного мозга Extensive white matter damage	Возраст дебюта — чаще после 20 лет; острое начало; типичное изменение на томограмме — очаг демиелинизации, окруженный концен- трическими кольцами Disease onset is usually acute and occurs after the age of 20; typical changes on MRI scan: demyelination focus surrounded by concentric rings
Гельминтоз централь- ной нервной системы Central nervous system helminthiasis	Схожие изменения на томограмме; психичес- кие нарушения в дебюте Similar changes on a tomography scan; mental disorders at onset	Отсутствие лабораторных изменений (эозино- филии) в анализах крови; выявление олиго- клональных антител в цереброспинальной жидкости, свидетельствующих о наличии демиелинизирующего заболевания централь- ной нервной системы No changes in laboratory blood parameters (eosinophilia); detection of oligoclonal antibodies in cerebrospinal fluid, which suggests demyelinating disorder of the central nervous system

Окончание таблицы 4

End of the table 4

Заболевание Disease	Данные в пользу диагноза Evidence supporting the diagnosis	Данные, противоречащие диагнозу Contradictory evidence
Рассеянный склероз Multiple sclerosis	На томограмме картина многоочагового поражения центральной нервной системы, наличие диссеминации в пространстве и времени при выполнении магнитно-резонансной томографии; II тип синтеза олигоклонального иммуноглобулина IgG в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови Multifocal lesions in the central nervous system, disseminated in space and time by magnetic resonance imaging; oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid and serum (type II synthesis)	Изменения на томограмме не соответствуют типичным изменениям при рассеянном склерозе в дебюте заболевания; подострое начало; прогрессирующее течение; отсутствие положительной динамики в ответ на проводимую терапию в период манифестации Findings of magnetic resonance imaging do not coincide with those typical of multiple sclerosis at disease onset; subacute onset, disease progression; no positive dynamics in response to therapy

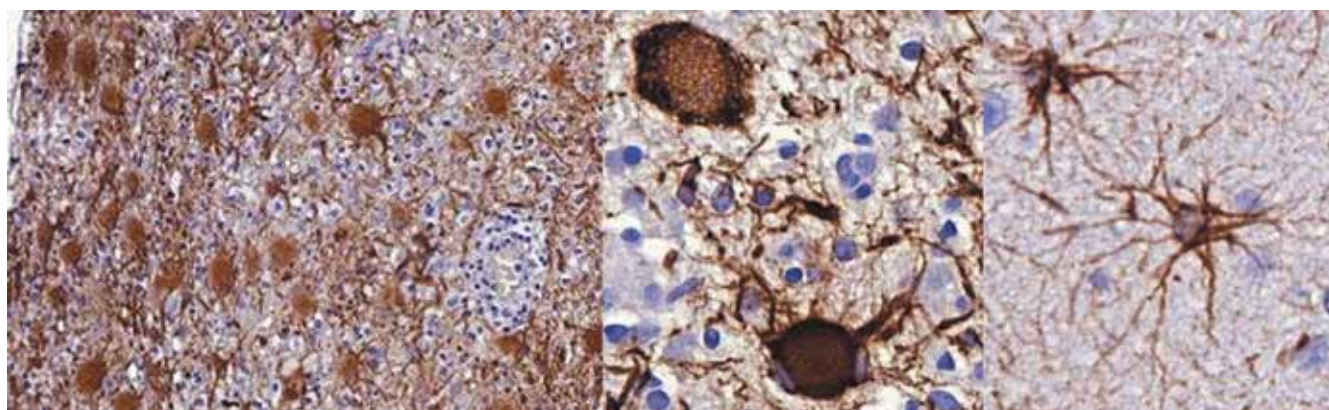


Рис. 6. Дегенеративные изменения астроцитов (глиальный фибриллярный кислый протеин и астроциты в разных отделах очага)
Fig. 6. Degenerative changes in astrocytes (glial fibrillary acidic protein and astrocytes in different areas of the focus)

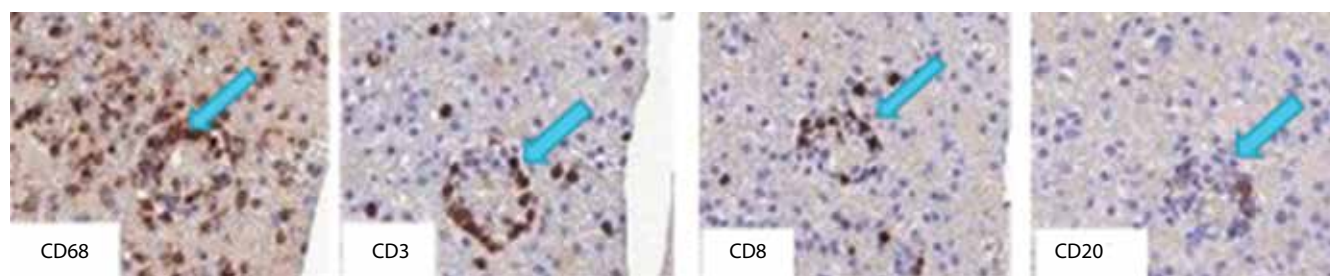


Рис. 7. Полиморфноклеточные васкулиты (макрофаги, T- и B-лимфоциты указаны синими стрелками)
Fig. 7. Vasculitis with polymorphocellular infiltration (macrophages, T- and B-lymphocytes are indicated by blue arrows)

цитотоксического отека). Вероятнее всего, имеет место переход ОДЭМ в РС.

Проведен дифференциальный диагноз с обширной группой демиелинизирующих заболеваний ЦНС (табл. 4).

Учитывая сложность дифференциальной диагностики и нетипичный характер течения заболевания, для установления окончательного диагноза пациентке проведена биопсия головного мозга. По результатам исследования биоптата установлены сочетание дегенеративных изменений, особенно элементов астроцитарного звена глии, с выраженными реактивными глиальными

изменениями в виде гипертрофии части астроцитов и резкого преобладания пролиферации микроглии с выраженной макрофагальной реакцией, наличие признаков текущего клеточно-опосредованного иммунного повреждения и характер патологической клеточной инфильтрации в подкорковых отделах (рис. 6, 7). Эти патологические изменения наиболее характерны для РС. При иммуногистохимическом исследовании биоптата экспрессия антигенов вируса простого герпеса I и II типов, цитомегаловируса, вируса Варицелла—Зостер, токсоплазмы не выявлена, однако выявлена неопытная

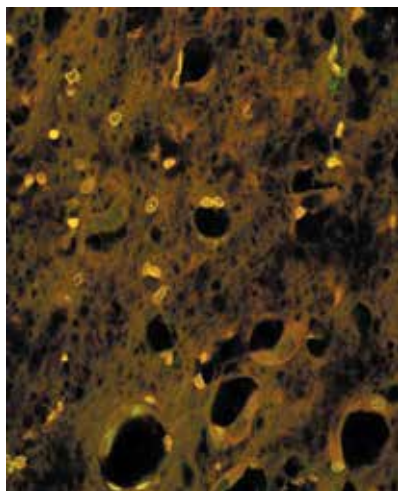


Рис. 8. Экспрессия антигенов вируса Эпштейна—Барр в эндотелиальных клетках (зеленое окрашивание), набухание сохранных эндотелиальных клеток

Fig. 8. Expression of Epstein—Barr viral antigens in endothelial cells (green color), swelling of intact endothelial cells

гранулярная экспрессия антигенов вируса Эпштейна—Барр, преимущественно в эндотелиальных клетках и клеточных элементах микроглии (рис. 8).

Учитывая данные анамнеза (подострое развитие заболевания), результаты мониторинга МРТ, проводимых в динамике (наличие множественных патологических очагов в обеих гемисферах, различные сроки появления очагов и их активности), данные иммунологических исследований (наличие олигоклональных антител, высокий интратекальный синтез иммуноглобулинов) и биопсии, следует сделать вывод, что заболевание, дебютировавшее с ОДЭМ, трансформировалось в РС. Согласно критериям McDonald (2010) и международным критериям диагностики РС у детей (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group) пациентке установлен диагноз «рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующее течение, — 7 баллов по шкале EDSS».

Выводы

Представленный клинический случай подтверждает сложность дифференциальной диагностики заболеваний, манифестирующих очаговыми изменениями в ЦНС, в том числе и демиелинизирующего характера. Первые симптомы демиелинизирующих заболеваний ЦНС (проявления астении, изменения эмоционально-поведенческого плана) могут возникать задолго до появления очаговой неврологической симптоматики и часто игнорируются родителями пациентов и недооцениваются врачами. Ввиду частой атипичности клинических проявлений демиелинизирующих заболеваний ЦНС в период манифестации заболевания в дифференциальной диагностике особое значение придается лучевым и нейрофизиологическим методам. Однако диагностика с использованием МРТ, даже проведенная в динамике и в соответствии с протоколами

обследования, не всегда позволяет определить характер патологического процесса (о чем свидетельствует данное наблюдение), хотя при различных органических поражениях ЦНС имеют место и соответствующие различия на томограмме [6, 8, 9]. Также опыт авторов подтверждает, что эффективной технологией дифференциальной диагностики может быть и нейрофункциональный мониторинг с применением транскраниальной магнитной стимуляции и вызванных потенциалов разных модальностей [1, 4], а также всестороннее ликворологическое обследование [6]. По мнению авторов, обязательным методом при наличии органического поражения ЦНС является всестороннее обследование на актуальные инфекции, в первую очередь на герпесвирусы, поскольку их распространенность и частота поражения ЦНС в связи с тропностью к нервной системе обуславливают частоту врожденных и приобретенных заболеваний у детей [2, 3, 10]. Это подтверждает и данное клиническое наблюдение: только выявленная экспрессия антигенов вируса Эпштейна—Барр в биоптате головного мозга пациентки доказала несомненную роль хронической герпесвирусной инфекции (в частности, вируса Эпштейна—Барр) в прогрессировании очагового поражения ЦНС с последующей его трансформацией в РС, что гипотетически предполагалось ранее [2, 6, 8]. Именно положительный эффект от эмпирически проводимой противовирусной терапии у данного ребенка указывал на несомненное значение инфекционного фактора в триггерном развитии заболевания, несмотря на отрицательные результаты этиологической верификации. Следует отметить, что одним из факторов, способствующих этому процессу, может быть выраженный дефицит витамина D, который имел место у данного ребенка, поскольку известно, что такой метаболит витамина D, как кальцитриол, оказывает значительное ингибирующее действие на пролиферацию и активацию В-клеток и, как следствие, на секрецию ими антител [13], обладает мощным иммунодепрессивным действием [10], а также регулирует ключевые целевые гены, ответственные за морфогенез и дифференцировку клеток [11]. Кроме того, нельзя исключить и генетическую предрасположенность к прогрессирующему развитию патологического процесса в ЦНС, о которой упоминают ряд авторов [9].

Ввиду того что у детей может иметь место неспецифичность клинических и нейровизуализационных проявлений, результатов лабораторных исследований, при наличии органического поражения ЦНС и подозрении на демиелинизирующее заболевание ЦНС необходимо проведение полного спектра лабораторных, функциональных и нейровизуализационных обследований, а в диагностически сомнительных случаях — проведение биопсии головного мозга с исследованием биопсийного материала с помощью широкой панели современных морфологических и иммуноморфологических методов для уточнения характера

и причин поражения. Только комплексное обследование позволяет провести прижизненную дифференциальную диагностику инфекционных, опухолевых

и дегенеративных заболеваний ЦНС, определиться с окончательным диагнозом и выработать тактику дальнейшего ведения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 15-15-00 079).

Financing. The work was performed with support by Russian Science Foundation (grant No. 15-15-00 079).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. и др. Нейрофизиологические показатели в динамике рассеянного склероза и ОДЭМ у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017;62(3):92–8. [Voytenkov V.B., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu. et al. Dynamics of neurophysiological parameters in children with multiple sclerosis and ADEM. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2017;62(3):92–8. (In Russ.)].
2. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др. Герпесвирусы и рассеянный склероз. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(9):133–43. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P. et al. Herpesviruses and multiple sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(9):133–43. (In Russ.)].
3. Климин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В. и др. Зрительные и акустические вызванные потенциалы головного мозга у детей с острым диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2017;2:13–20. [Klimin A.V., Voytenkov V.B., Skripchenko N.V. et al. Visual and auditory evoked potentials of brain in children with acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis. Neurokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology 2017;2:13–20. (In Russ.)].
4. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Диссеминированный лейкоэнцефалит и рассеянный склероз: причинно-следственная взаимосвязь. Саратовский научно-медицинский журнал 2013;9(2):170–78. [Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P. Disseminated leukoencephali-
5. tis and multiple sclerosis: causal relationship. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Research 2013;9(2):170–78. (In Russ.)].
5. Нейроинфекции у детей. Под ред. проф. Н.В. Скрипченко. СПб.: Тактик-Студио, 2015. 856 с. [Neuroinfections in children. Ed. by Prof. N.V. Skripchenko. Saint Petersburg: Taktik-Studio, 2015. 856 p. (In Russ.)].
6. Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф. Ликвор и его клиническое значение при инфекционных заболеваниях нервной системы. Педиатр 2011;2(3):21–32. [Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F. Cerebrospinal fluid and its diagnostic value for infectious diseases of the nervous system. Pediatr = Pediatrician 2011;2(3):21–32. (In Russ.)].
7. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Железникова Г.Ф. и др. Патогенетические аспекты течения и исходов лейкоэнцефалитов у детей. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2012;(2–3):58–69. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Zheleznikova G.F. et al. Pathogenesis and outcomes of leukoencephalitis in children. Neurokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology 2012;(2–3):58–69. (In Russ.)].
8. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей. Этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение. М.: Комментарий, 2016. 352 с. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu., Surovtseva A.V. Demyelinating diseases of the nervous system. Etiology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnostics and treatment. Moscow: Kommentariy, 2016. 352 p. (In Russ.)].
9. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н. и др. МРТ и вызванные потенциалы в дифференциальной диагностике энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. Лучевая диагностика и терапия 2017;1(8):25–35. [Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Trofimova T.N. et al. MRI and evoked potentials in differential diagnosis of encephalitis, disseminated encephalomyelitis, and multiple sclerosis in children. Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy 2017;1(8):25–35. (In Russ.)].
10. Суспицын Е.Н., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н., Скрипченко Н.В. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям. Журнал инфектологии 2017;9(1):40–7. [Suspitsyn E.N., Skripchenko E.Yu., Imanyitov E.N., Skripchenko N.V. Genetics of infectious disease susceptibility. Zhurnal infektologii = Journal of Infectology 2017;9(1):40–7. (In Russ.)].
11. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. Eur J Clin Nutr 2008;62(1):68–77. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602680.
12. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(7):1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
13. Jayne M. Demyelinating disorders of the central nervous system. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011. Pp. 2919–2925.
14. Peter D., Vijayakumar J., John K.R. et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2015;15(5):528–34. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70053-8.
15. Tanuja Ch., Samia J. Kh. Multiple sclerosis. In: Clinical Immunology. 4th edn. Philadelphia: Saunders, 2013. Pp. 793–800.

Статья поступила: 29.10.2017. **Принята к публикации:** 21.11.2017

Article received: 29.10.2017. **Accepted for publication:** 21.11.2017

РЕЦЕНЗИЯ

на руководство для врачей Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзина, А.А. Вильница
«Гнойные менингиты у детей» (2017)



Одной из самых тяжелых нейроинфекций у детей являются гнойные менингиты, поскольку для них характерно поражение не только мозговых оболочек, но и вещества головного мозга, что сопровождается развитием отека с угрозой дислокации головного мозга, особенно у детей раннего возраста. Течение гнойного менингита всегда непредсказуемо, и высок риск неблагоприятного исхода. Данное руководство включает в себя уникальные результаты собственных исследований авторов на протяжении четверти века и представляет огромный интерес для специалистов различного профиля.

В руководстве отражены основные сведения об этиологии и эпидемиологии менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций и гнойных менингитов, описаны особенности их клинических проявлений, представлены клинические случаи, подтверждающие особенности течения гнойных менингитов в зависимости от возраста больного, этиологии и тяжести заболевания. Значимым является описание хронических менингитов, причин, приводящих к их развитию, и тактики ведения пациентов с этими заболеваниями. Подробно представлены неотложные состояния, осложняющие течение гнойных менингитов, патогенез их развития, особенности клинических проявлений у детей, стратегии лечения и диагностики. Изложены сведения о различных формах отека головного мозга, мозговой комы, синдрома

внутричерепной гипертензии, инфаркта головного мозга, дыхательных нарушений. Отражены причины развития субдурального выпота, синдромов неадекватной секреции антидиуретического гормона и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, сепсиса, септического шока и современная тактика их ведения с учетом опыта авторов. Представлены клиника венкулита, эпендиматита, абсцесса головного мозга, окклюзионной гидроцефалии и подходы к диагностике и ведению полиневропатий и миопатий критических состояний, причем основной акцент сделан на современных методах нейрофизиологической и лучевой диагностики. Данный раздел блестяще иллюстрирован наглядным материалом, который можно использовать как справочный в практической работе.

Интерес представляет глава, посвященная патогенезу, в которой наряду с данными литературы представлены результаты многолетнего изучения авторами иммунопатогенеза, белков острой фазы и пептидов крови и ликвора, иммунофенотипа клеток ликвора.

Чрезвычайно интересна и глава, описывающая патоморфологические особенности гнойных менингитов у детей и освещающая различные повреждения органов и систем в динамике нейроинфекционного процесса. Раздел иллюстрирован уникальными фотографиями, подтверждающими изложенный материал. Особый акцент в руководстве сделан на ликвородиагностике и ликворопрогнозе гнойных менингитов.

Следует отметить, что глава, посвященная лечению, изложена с учетом современных мировых тенденций, однако авторские технологии лечения осложнений гнойных менингитов представляют особый интерес, поскольку отличаются высокой эффективностью.

Важным для практического здравоохранения является раздел по современным экстракорпоральным технологиям терапии, которым в настоящее время отводится огромная роль. Описан первый опыт применения авторами сорбции липополисахарида и продленной гемодиализации у пациентов с крайне тяжелыми нарушениями и полиорганной недостаточностью.

Особый интерес вызывает раздел, посвященный инновационным разработкам ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России по различным аспектам ведения

гнойных менингитов у детей, внедрение которых в практику позволяет существенно улучшить исход заболевания. Также представляет практическую ценность глава, освещающая тактику реабилитации детей-реконвалесцентов гнойных менингитов, где также отражен опыт авторов по этой проблеме, в том числе по перспективам применения роботизированной механотерапии.

Практически значимым является раздел, посвященный профилактике гнойных менингитов, где с учетом международного опыта показано снижение заболеваемости гнойным менингитом при массовой вакцинопрофилактике менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций.

Таким образом, руководство представляет огромный интерес для инфекционистов, неврологов,

педиатров, реаниматологов, врачей общей практики, нейрохирургов — всех, кто работает с детьми. Учитывая актуальность проблемы гнойных менингитов у детей и востребованность посвященной им литературы в практическом здравоохранении, не вызывает сомнения, что данное руководство станет настольной книгой для врачей различных специальностей.

*А.А. Скоромец, д.м.н., проф., академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ,
зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова»*

Уважаемые коллеги!

Мы благодарим всех, кто прислал ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в предыдущем номере нашего журнала.

Правильные ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в «Русском журнале детской неврологии» № 3/2017, стр. 68:

1-й вопрос — ответ 18;

2-й вопрос — ответ 7;

3-й вопрос — ответ 1;

4-й вопрос — ответ 2;

5-й вопрос — ответ 5;

6-й вопрос — ответ 3.

Сегодня мы вновь предлагаем вам проверить свои знания и ответить на предложенные вопросы. Ответы присылайте в редакцию по почте или e-mail: rjcn@epileptologist.ru.

Правильные ответы будут опубликованы в следующем номере журнала.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Выберите один правильный ответ.

I. Как называют отсутствие или недоразвитие речи при нормальном физиологическом слухе и интеллекте, возникшее вследствие органического поражения речевых зон коры головного мозга во внутриутробном или раннем периоде развития ребенка?

1. Логоневроз.
2. Моторная афазия.
3. Сенсорная афазия.
4. Алалия.
5. Голосовые тики.
6. Акинетический мутизм.

II. Какие виды алалии выделяют?

1. Моторная.
2. Сенсорная.
3. Смешанная.
4. Логоневроз.
5. Акинетический мутизм.
3. Верны 1–3.

III. К какому виду речевых нарушений относят моторную алалию?

1. Недоразвитие экспрессивной речи.
2. Недоразвитие импрессивной речи.

IV. К какому виду речевых нарушений относят сенсорную алалию?

1. Недоразвитие экспрессивной речи.
2. Недоразвитие импрессивной речи.

V. Как называют непонимание речи при сохранном элементарном слухе, вторичное недоразвитие собственной речи?

1. Логоневроз.
2. Моторная афазия.
3. Сенсорная афазия.
4. Алалия.
5. Голосовые тики.
6. Акинетический мутизм.

VI. При какой патологии речи нарушены мыслительные процессы, предшествующие формированию активного высказывания, при относительной сохранности понимания речи других людей; ребенок своевременно начинает понимать чужую речь, но сам не говорит?

1. Логоневроз.
2. Моторная афазия.
3. Сенсорная афазия.
4. Алалия.
5. Голосовые тики.
6. Акинетический мутизм.

VII. Укажите возможные причины когнитивных и психических нарушений у больных эпилепсией:

1. Причина, лежащая в основе эпилепсии (генетическое заболевание, структурный дефект мозга и др.).
2. Эпилептические приступы.
3. Интериктальная эпилептиформная активность.
4. Побочные эффекты антиэпилептических препаратов.
5. Верны 1 и 2.
6. Верны 3 и 4.
7. Верны все перечисленные причины.

